Aus der Abteilung für Allgemeine Innere Medizin und Nephrologie
des Klinikum Steglitz der Freien Universität Berlin
Abteilungsleiter: Prof. Dr. A. Distler

Beeinflussung des postischämischen akuten Nierenversagens durch das Prostazyklin-Analog ZK 36 374

Langzeituntersuchungen an chronisch instrumentierten wachen Hunden

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Lothar Preuschof
aus Mannheim

1985

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549615_0039

Druck: Copy-Center in Dahlem
Ladenbergstraße 2-4
1000 Berlin 33
Tel. 831 40 25

Aus der Abteilung für Allgemeine Innere Medizin und Nephrologie
des Klinikum Steglitz der Freien Universität Berlin
Abteilungsleiter: Prof. Dr. A. Distler

Beeinflussung des postischämischen akuten Nierenversagens durch das Prostazyklin-Analog ZK 36 374

Langzeituntersuchungen an chronisch instrumentierten wachen Hunden

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Lothar Preuschof
aus Mannheim

Referent: Prof. Dr. M. Molzahn

Korreferent: Prof. Dr. H.-W. Reinhardt

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am 30.9.1985

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1.	EINLEITUNG	5
1.1.	Das postischämische akute Nierenversagen	5
1.2.	Das experimentelle ischämische ANV	6
1.2.1.	Das Klemmodell	7
1.3.	Morphologie und Pathophysiologie des postischämischen ANV	8
1.4.	Therapeutische Ansätze im experimentellen Modell	14
1.5.	Prostaglandine	15
1.6.	Prostaglandine bei renaler Ischämie	19
1.7.	Zielsetzung der Arbeit	21
2.	METHODIK	22
2.1.	Tiere und Tierhaltung	22
2.1.1.	Operatives Vorgehen	22
2.1.1.	Versorgung und Kost	24
2.1.3.	Herstellung und Applikation der Infusionslösung	24
2.1.4.	Erzeugung der Nierenischämie	25
2.2.	Versuchsprotokoll	25
2.3.	Untersuchte Parameter	26
2.4.	Analytik und Berechnung	27
2.4.1.	Gemessene Parameter	27
2.4.2.	Berechnete Parameter	29
2.5	Auswertung und Statistik	30

		Seite
3.	ERGEBNISSE	31
3.1.	Körpergewicht	31
3.2.	Serum-Elektrolytkonzentrationen und Serum-Osmolalität	32
3.3.	Kreatinin- und Harnstoffkonzentration im Plasma	33
3.4.	Kreatininclearance	35
3.5.	Urinfluß	36
3.6.	Elektrolytkonzentrationen im Urin und Urin-Osmolalität	37
3.7.	Elektrolyt- und Harnstoffexkretion	40
3.8.	Fraktionelle Natriumexkretion	43
3.9.	Osmotische Clearance und Freiwasserclearance	44
3.10.	Plasmareninaktivität	48
3.11.	Prostaglandin- und Thromboxanexkretion	50
4.	DISKUSSION	52
4.1.	Charakteristik des erzeugten Nierenversagens	52
4.2.	Einflußmöglichkeiten des Prostazyklin-Analogs auf die postischämische Nierenfunktion	54
4.2.1.	Vaskuläre Effekte	55
4.2.2.	Tubuläre Effekte	58
5.	ZUSAMMENFASSUNG	65
6.	LITERATURVERZEICHNIS	67
7.	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	80
8.	DATENANHANG	82
9.	TABELLARISCHER LEBENSLAUF	

1. E I N L E I T U N G

1.1. Das postischämische ANV

Von akutem Nierenversagen (ANV) wird bei einem plötzlichen, reversiblen Ausfall der Nierenfunktion gesprochen (30, 124, 125).

Ein ANV im "engeren Sinne" entwickelt sich entweder nach einer zirkulatorisch-ischämischen oder einer tubulotoxischen Schädigung der Niere (116, 107, 128).

Neuere Beschreibungen des akuten Nierenversagens gehen auf Beobachtungen und Untersuchungen besonders während des II. Weltkrieges zurück, wo auf den Zusammenhang von Kreislaufschock und ischämischem Nierenversagen hingewiesen wurde (65, 127).

Der Begriff Schockniere ist eine Bezeichnung für dieses zirkulatorisch-ischämische Nierenversagen.

Klinisch tritt dieses akute Nierenversagen in Folge eines Kreislaufschocks nach Traumen oder Sepsis, postoperativ oder nach post-partum Blutungen auf.

Auch nach einer Leichennierentransplantation oder einer renalen Autotransplantation kann es durch Ischämiezeiten zu einem ANV kommen (62).

Nach der Nierenschädigung kommt es zur Ausbildung einer Oligo-Anurie und zum Anstieg von Harnstoff und Kreatinin im Plasma. Mit zunehmender Häufigkeit wird jedoch auch ein primär non-oligurischer Verlauf beobachtet (2).

Eine verminderte Harn-Osmolalität und ein Anstieg der fraktionellen Natriumexkretion sind weitere Charakteristika, die auf gestörte tubuläre Transportprozesse hinweisen (79).

Neben der urämischen Intoxikation sind als Komplikationen des ANV die respiratorische Insuffizienz durch fluid lung oder Lungenödem und die Hyperkaliämie zu nennen.

Der Schädigungsphase und dem Stadium der Oligo-Anurie folgt im typischen Verlauf eine polyurische Phase. Danach kommt es meist zu einer vollständigen Wiederherstellung der Nierenfunktion oder aber zur Defektheilung.

Therapeutisch kann das akute Nierenversagen bis zur Wiederkehr einer ausreichenden Nierenfunktion durch Peritoneal- oder Hämodialyse überbrückt werden. Trotzdem ist aber, natürlich stark abhängig von der Grundkrankheit, kein Rückgang der Letalität des akuten Nierenversagens zu verzeichnen (63). Sie wird mit 38 - 58 % angegeben (67, 30) und ist auf Intensivstationen noch weitaus höher.

1.2. Das experimentelle ischämische ANV

Die heutigen Vorstellungen zur Morphologie und Pathophysiologie des ANV basieren zu einem großen Teil auf tierexperimentellen Befunden. Ihre Übertragung auf menschliche Verhältnisse bleibt schwierig.

Zur Erzeugung eines postischämischen akuten Nierenversagens wurden prinzipiell zwei Tiermodelle entwickelt,
- die Abklemmung der Nierenarterie
- und die intrarenale arterielle Infusion von Noradrenalin.

Zur Auslösung eines einseitigen Noradrenalin induzierten ANV wurde Noradrenalin in einer Dosis von 0,6 - 1,0 µg/kg/min. unterschiedlich lange infundiert. Die dadurch hervorgerufene Vasokonstriktion führte zu einer kompletten Unterbrechung der Nierendurchblutung und des Urinflusses für die Dauer der Infusion.

Eine 40-minütige Infusion erzeugte beim Hund ein reversibles akutes Nierenversagen, das einen dem Klemmodell ähnlichen Verlauf zeigte (19, 18, 17, 12).

1.2.1. Das Klemmodell

Die Klemmung der Nierenarterie ist bei Ratte und Hund ein etabliertes Modell zur Erzeugung eines akuten Nierenversagens. Vorteil der Klemmung ist, daß zur Erzeugung des Nierenversagens keine Pharmaka oder Toxine systemisch angewendet werden müssen.

Nach Abklemmen der Nierenarterie entwickelt sich ein akutes Nierenversagen, dessen Schwere und Verlauf hauptsächlich von der Dauer der Klemmung abhängig ist.

Die bei van Slyke 1948 beschriebenen Experimente (104, 126, 127) konnten zeigen, daß bei einseitig nephrektomierten Hunden durch eine zweistündige Unterbrechung der Nierendurchblutung durch Klemmung eine reversible Einschränkung der Nierenfunktion entsteht. Gemessen an der Harnstoffclearance ist in diesen Experimenten die Nierenfunktion am ersten postischämischen Tag stark eingeschränkt, erholt sich dann aber kontinuierlich, um am 34. Tag nach Klemmung ihren Ausgangswert zu erreichen. Längere Ischämiezeiten führten zu einem irreversiblen Ausfall der Nierenfunktion und dadurch zum Tod in tiefer Urämie.

In zahlreichen weiteren Experimenten konnte gezeigt werden, daß durch eine ein- bis zweistündige komplette Klemmung der Nierenarterie beim narkotisierten Hund ein akutes Nierenversagen entsteht (106, 9, 1, 14, 133, 141, 110, 69). Die Klemmung der Nierenarterie wird üblicherweise in einer Barbituratnarkose nach operativer Freilegung der A. renalis vorgenommen. In den genannten Fällen erfolgten Messungen zur Nierenfunktion meist eine Stunde nach Beendigung der Klemmung (106, 9, 14) oder 24 Stunden nach Ischämie (1, 141, 110).

Bei der Beurteilung des postischämischen Verlaufs muß berücksichtigt werden, daß die Nierenfunktion schon durch die Narkose und die operative Freilegung der Niere verschlechtert werden kann (100, 20). Allein durch eine Laparatomie kam es zu einem Anstieg humoraler Faktoren, zum Beispiel von Renin und Prostaglandinen (111, 134). Der Verlauf und die Schwere dieses experimentellen Nierenversagens ist auch davon abhängig, ob die Tiere vor Klemmung einseitig nephrektomiert wurden oder ob die kontralaterale Niere funktionstüchtig blieb, und dadurch die Ausbildung einer Urämie verhindern konnte. Eine Nephrektomie nach Erzeugung der renalen Ischämie kann das Nierenversagen günstig beeinflussen (31, 105). Hier wird deutlich, daß sich die morphologischen und pathophysiologischen Befunde auch stark mit der gewählten Methode verändern werden und daher nur bedingt miteinander vergleichbar sind.

1.3. Morphologie und Pathophysiologie des postischämischen ANV

Eine einheitliche Hypothese zur Pathogenese des akuten Nierenversagens existiert nicht.

MINAMI beschrieb 1923"Nierenveränderungen"bei verschütteten Patienten (80). 1942 fand BAYWATER Tubuluszellnekrosen bei Patienten mit posttraumatischem Nierenversagen (13).

Diese typischen morphologischen Veränderungen beim ischämischen akuten Nierenversagen wurden genauestens von OLIVER 1951 (95) beschrieben. Hierbei können durchaus ähnliche Befunde bei Hund und Mensch erhoben werden (10, 130).

Nach renaler Ischämie entwickeln sich fleckförmige Tubuluszellnekrosen, und es sind Ausfällungen im Tubulussystem zu beobachten. Es wird daher auch der Begriff akute Tubulusnekrose (ATN) für das ischämische und das nephrotoxische ANV gebraucht. Prädilektionsstelle für die ischämische Schädigung ist die pars recta des proximalen Tubulus, aber es kommen

auch Nekrosen anderer Anteile des Nephrons vor. Es wurde gezeigt, daß der proximale Tubulus am empfindlichsten auf die Ischämie reagiert (137).

Besonders neuere elektronenmikroskopische Untersuchungen von DONOHOE und VENKATACHALAM zeigen die frühen Veränderungen am Tubulusepithel nach Ischämie.

Es kommt zunächst zu einem ausgedehnten Verlust der Mikrovilli des Bürstensaumes des proximalen Tubulus. Es wird eine Erweiterung des Tubuluslumen, eine Zellschwellung und Vakuolisierung und eine Reduktion des Zytoplasmas der Tubuluszelle beobachtet (21). Der gesamte Bürstensaum kann komplett abgestoßen werden und als "Bläschen" das Tubuluslumen des proximalen Tubulus verstopfen. Bei stärkerer ischämischer Schädigung entsteht eine Totalnekrose der Tubuluszelle, eine Tubulorhexis (95). Es wird eine Verstopfung des distalen Tubulus durch Zylinder gefunden, wobei angenommen wird, daß diese Zylinder aus abgestoßenen zusammengeballten Zellresten bestehen (21, 137).

Weiterhin wurde nach renaler Ischämie eine Abflachung der Podozyten der Glomerulumkapillaren (6) sowie eine Verminderung der Größe und Anzahl der fenestrae des Kapillarendothels der Glomeruli beim Hund beobachtet (141).

Die recht einheitlichen aber nicht immer in gleich starker Ausprägung vorhandenen morphologischen Veränderungen erklären jedoch keineswegs die pathophysiologischen Zusammenhänge.

Folgende Patho-Mechanismen könnten beim postischämischen akuten Nierenversagen zu einer Einschränkung der glomerulären Filtration führen (Abb. 1.1):

1. die Verminderung des renalen Blutflusses (RBF)
2. die Verminderung des glomerulären kapillaren Ultrafiltrationskoeffizienten (K_f)
3. eine intratubuläre Obstruktion
4. ein Rückfluß von Filtrat durch das geschädigte Tubulusepithel.

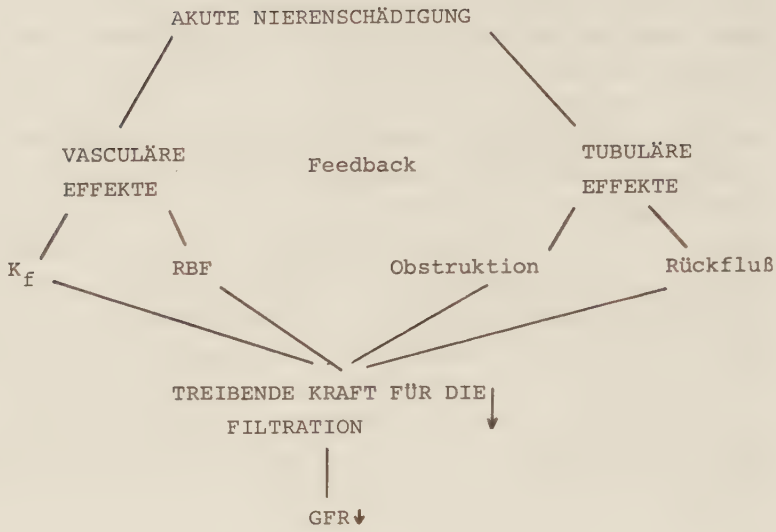


Abb. 1.1 Mechanismen der verschlechterten glomerulären Filtration beim akuten Nierenversagen. Abkürzungen und Erläuterungen siehe Text (nach 51).

Dabei ist zu berücksichtigen, daß Faktoren, die zur Ausbildung des ANV führen, nicht unbedingt für dessen Aufrechterhaltung verantwortlich sein müssen. Es werden auch mehrere Mechanismen gleichzeitig in einem Modell beobachtet.

1.3.1. Verminderung des renalen Blutflusses

Besonders im ischämischen Modell des akuten Nierenversagens wurde ein Schwergewicht der Betrachtungen auf Veränderungen der renalen Hämodynamik gelegt. OKEN sah in ihr den wesentlichen pathogenetischen Mechanismus und sprach von "vasomotor nephropathie" (92, 93).

In der Frühphase des ANV kommt es zu einer deutlichen Reduktion des renalen Blutflusses (4, 15). Da hierbei der sy-

stemische Blutdruck nahezu unverändert bleibt, ist diese Reduktion durch eine Erhöhung des renalen Gefäßwiderstandes bedingt. Hauptsächlich ist die cortikale Durchblutung der Niere herabgesetzt (48).

Zur Erklärung dieser bestehenden Vasokonstriktion werden mehrere Faktoren diskutiert, dabei nimmt das Renin-Angiotensin System eine zentrale Stellung ein.

Nach Klemmung kommt es zu einem Anstieg des Plasma- und intrarenalen Renins (Lit. bei 49). Die anhaltende Vasokonstriktion würde durch den erhöhten Reninspiegel unterhalten werden. Der Einsatz von Captopril, einem converting enzym Inhibitor, vor renaler Ischämie führte zu einer milderen Verlaufsform des ANV (69). Zahlreiche andere Versuche, durch Suppression des Renin-Angiotensin-Systems einen günstigeren Verlauf des ANV zu erreichen, brachten jedoch nicht den gewünschten Erfolg (Lit. bei 73).

Eine weitere Rolle des Renin-Angiotensin-Systems im ANV wurde über den tubulo-glomerulären Feedback-Mechanismus entwickelt. Basis hierfür waren die Untersuchungen von THURAU, daß eine hohe Na-Konzentration im distalen Tubulus via macula densa Zellen den juxtaglomerulären Apparat aktiviert,vermehrt Renin zu sezernieren. Dadurch wird eine durch Angiotension hervorgerufene Vasokonstriktion erzeugt, der RBF gedrosselt und die GFR an die tubuläre Transportkapazität angepaßt (135).

Im ANV kommt es durch Schädigung des Tubuluszelle zu einer Herabsetzung der Natriumrückresorption und damit zu einem Anstieg der Na-Konzentration im distalen Tubulus.

So könnte durch diesen Feedback-Mechanismus der Blutfluß und daraus resultierend die Filtrationsleistung des betreffenden Nephrons vermindert werden. Letztlich würde eine Verminderung der Gesamt-GFR entstehen (136, 71).

Es wurde ferner diskutiert, daß durch erhöhte Sympathikusaktivität und Kathecholamineinwirkung die Vasokonstriktion

aufrecht erhalten wird (116). Allerdings wird ein ANV auch an transplantierten und denervierten Nieren beobachtet (62, 116).

Im Klemmodell der Ratte gibt es Hinweise, daß eine ischämisch bedingte Zellschwellung des Kapillarendothels ebenfalls zu einer Verminderung der renalen Perfusion führt (32). Häufiger wurde jedoch nur eine geringe Einschränkung der renalen Durchblutung beobachtet (s.u.).

Wie ADAMS beim Hund zeigen konnte, scheinen die Nierengefäße postischämisch die Fähigkeit der Autoregulation des RBF zu verlieren (1). Die Niere wäre dadurch in der postischämischen Phase anfälliger gegenüber Blutdruckschwankungen, neue ischämische Schäden könnten sich entwickeln.

In der Gefäßmuskulatur der Arteriolen wurden postischämisch nekrotische und fibrotische Veränderungen gefunden, die für den Autoregulationsverlust verantwortlich sein könnten (75).

Neben den humoralen vasokonstriktorischen Faktoren sind zwei weitere vasodilatatorisch wirkende Hormone an der Regulation des renalen Gefäßwiderstandes der gesunden Niere beteiligt, die Prostaglandine und das Kallikrein-System (Lit. bei 113, 103).

Welche pathophysiologische Bedeutung der Verschiebung eines "Gleichgewichts" von vasokonstriktorischen und vasodilatatorischen Faktoren bei der Aufrechterhaltung der verminderten Filtration im ANV zukommt, ist noch unklar.

1.3.2. Verminderung von K_f

Eine Filtratreduktion wäre auch bei Verkleinerung des glomerulären Ultrafiltrationskoeffizienten (K_f), einem Maß für die glomeruläre Filtrationsoberfläche (86), zu erwarten. WILLAMS konnte beim Hund nach arterieller Klemmung eine

Verminderung von K_f messen, diese korrelierte mit dem Grad der GFR-Verminderung (141). Gleichzeitig wurden die schon beschriebenen morphologischen Veränderungen am Glomerulum beobachtet. Messungen am isolierten Hundeglomerulum nach Ischämie zeigen ebenfalls einen Abfall von K_f (110).

Die Rolle der vaskulären Faktoren beim postischämischen ANV wird derzeit folgendermaßen beurteilt.

Während eine intrarenale Vasokonstriktion für die Ausbildung des postischämischen ANV von großer Bedeutung ist, scheint diese besonders im Hundemodell als Erklärung der anhaltenden Verminderung der Filtration allein nicht auszureichen (116, 128).

Der Betrachtung tubulärer Faktoren kommt daher wieder stärkere Bedeutung zu.

1.3.3. Tubulusobstruktion und Rückfluß von Filtrat

Zu den deutlichen morphologischen Veränderungen im ANV gehört die tubuläre Obstruktion. Messungen eines erhöhten intratubulären Druckes (4) unterstützen die Annahme, daß eine bestehende Tubulusobstruktion ein Faktor zur Aufrechterhaltung der Filtrationsverminderung ist (21, 128, 29).

Die morphologischen Befunde, die die postischämischen Veränderungen der Tubuluszelle im ultrastrukturellen Bereich beschreiben, lassen den Schluß zu, daß durch Schädigung der Tubuluszelle wesentliche energieabhängige Transportprozesse verschlechtert werden (10, 137).

In vitro Untersuchungen nach Ischämie belegen eine Hemmung der Natrium-Kalium Pumpe und die Einschränkung der Transportkapazität des proximalen Tubulus (74, 42).

Durch die verminderte Resorption könnte eine Volumenüberlastung des Tubulus entstehen. Der intratubuläre Druck steigt,

eine Filtration wird dadurch unmöglich und die GFR sinkt (Lit. bei 37). Die intratubuläre Obstruktion kann danach funktionell als auch durch nekrotische Zellreste entstehen.

Bei starker Schädigung der Tubuluszelle mit Nekrosen kommt es zusätzlich zu einer abnormen Permeabilität des Tubulusepithels, d.h. Inulin oder andere Substanzen, die unter normalen Bedingungen nicht das Tubulusepithel passieren können, diffundieren passiv durch die defekte Zelle in das postglomeruläre Kapillarsystem.

Dieses Phänomen wird als Rückfluß bezeichnet (33, 106).

Obstruktion und Rückfluß von Glomerulumfiltrat scheinen nach derzeitiger Auffassung beim experimentellen postischämischen akuten Nierenversagen zu einem großen Teil für die anhaltende Verminderung der GFR verantwortlich zu sein (16, 116, 128, 21, 33, 29, 129, 191).

1.4. Therapeutische Ansätze im experimentellen Modell

Zur pharmakologischen Beeinflussung des akuten Nierenversagens wurden eine Vielzahl von Substanzen getestet (66, 97). Protektive und therapeutische Anwendung brachten unterschiedliche Ergebnisse. Hier sollen nur das osmotische Diuretikum Mannitol und das Schleifendiuretikum Furosemid dargestellt werden.

Die Infusion von Mannitol vor Klemmung der A. renalis führte zu einem milderen Verlauf des ANV (Lit. bei 66), ohne daß zelluläre Schäden vollständig verhindert werden konnten. Folgende Wirkungsmechanismen wurden diskutiert:

Nach Ischämie kommt es zu einer hypoxisch bedingten Zellschwellung, von der die Tubuluszellen und auch die Endothelzellen (32) betroffen sind. Die hypertone Mannitollösung kann die Zellschwellung abschwächen, im Falle der Endothel-

zelle kommt es zu einer schnelleren Wiederherstellung des RBF, durch Schutz der Tubuluszelle wird ihre Funktion erhalten (43). Durch Verbesserung des RBF und Aufrechterhaltung eines hohen intratubulären Flusses kann außerdem einer intratubulären Obstruktion vorgebeugt werden.

Bei Gabe von Mannitol nach Klemmung wurde bisher keine positive Wirkung beschrieben. Im Noradrenalin-induzierten ANV konnte Mannitol bei einer Verbesserung der GFR keine Verminderung der Tubulusschäden erzeugen (19).

Ähnlich sind die Überlegungen beim Einsatz von Furosemid. Durch eine Diureseerhöhung wird wie durch Mannitol der intratubuläre Fluß erhöht. Bei Gabe vor Erzeugung der renalen Ischämie konnte im Klemmodell (64) und im Noradrenalin-induzierten ANV (102) eine Verbesserung der Nierenfunktion gezeigt werden. Nach Erzeugung der Ischämie hatte Furosemid keinen verbessernden Effekt auf die Nierenfunktion (98).

Aus den Ergebnissen der bisher im experimentellen ANV eingesetzten Substanzen ziehen PALLER und ANDERSON den Schluß, daß Substanzen, die nicht nur zu einer Erhöhung des RBF führen, sondern auch gleichzeitig die Elektrolytexkretion steigern, am aussichtsreichsten zur Abschwächung des experimentellen ANV sein könnten (97). In diesem Zusammenhang sollen auch die Prostaglandine gesehen werden.

1.5. Prostaglandine

Prostaglandine sind Derivate ungesättigter Fettsäuren. Die Arachidonsäure, das bedeutendste Substrat der Prostaglandinsynthese wird durch die Phospholipase A_2 aus membrangebundenen Phospholipiden freigesetzt.

Eine Cyclo-Oxygenase überführt die Arachidonsäure unter O_2-Aufnahme in PG G_2, das Prostaglandin (PG), welches das Ausgangsprodukt der weiteren kaskadenartig ablaufenden Prostaglandin- und Thromboxansynthese ist (siehe Abb. 1.2).

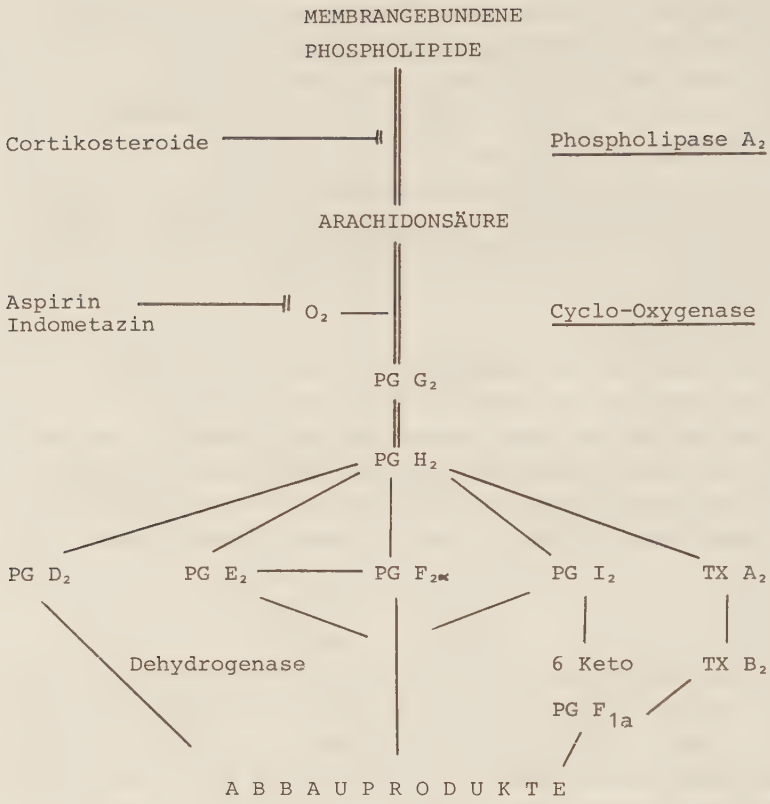


Abb. 1.2 Synthesewege der Prostaglandine

Die Phospholipase A_2 wird durch Cortikosteroide partiell gehemmt. Sie wird von Kininen, ADH, Angiotensin II und anderen Hormonen stimuliert (68).

Die Cyclo-Oxygenase ist Ansatz für die Prostaglandinsynthesehemmstoffe, Beispiele sind Aspirin und Indometazin.

Prostaglandine können als Gewebshormone aufgefaßt werden, zu deren Wirkungen ein ausgeprägter Einfluß auf die Kontrak-

tilität der glatten Muskelzelle, eine Beeinflussung der Thrombozytenaggregation und die Interaktion mit anderen Hormonen gehören.

Prostazyklin (PG I_2) wird vor allem in Endothelzellen der Gefäßwände gebildet und ist ein potenter Vasodilatator. Seine Halbwertzeit beträgt in vivo 2-3 min. PG I_2 ist der stärkste bisher beschriebene Thrombozytenaggregation-Hemmer. Im Gefäßsystem scheint ein Gleichgewichtszustand zwischen PG I_2 und dem vasokonstriktorisch und thrombozytenaggregationsfördernden TX A_2 zu bestehen, welches ein Kontrollsystem der Thrombozytenaggregation und Hämostase darstellt (81).

Im Gegensatz zu den Prostaglandinen E_2 und $F_{2\alpha}$, die bis zu 95 % bei einer einzigen Lungenpassage inaktiviert werden, entgeht Prostazyklin weitgehend diesem pulmonalen Inaktivierungsprozeß (81, 5).

Bei dem Prostazyklinderivat ZK 36 374 (Schering AG, Berlin) handelt es sich um ein Wärme- und ph-stabiles Prostazyklin-Analog (s. Abb.1.3), das quantitativ und qualitativ mit dem PG I_2 vergleichbar ist (119, 108). Bei der von uns gewählten Dosis (50 $ng \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$) wurde übereinstimmend mit anderen Versuchsergebnissen (112) in Vorversuchen keine wesentliche Senkung des systemischen Blutdrucks beobachtet. Wie PG I_2 wird ZK 36 374 nicht pulmonal abgebaut.

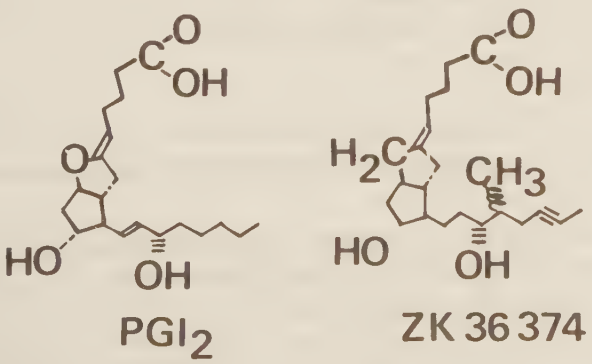


Abb. 1.3 Strukturformeln von PG I_2 und ZK 36 374

Diese pharmakologischen Eigenschaften machen eine zuverlässige Daueranwendung möglich.

In der Niere werden die Prostaglandine PG E_2, PG $F_{2\alpha}$, PG D_2 und PG I_2 (Prostazyklin) sowie Thromboxan A_2 (TX A_2) gebildet.

Nach jetziger Meinung wird von den vaskulären Elementen des Cortex, den Arteriolen und Glomerula, hauptsächlich PG I_2 gebildet. Die medullären Strukturen bilden im wesentlichen PG E_2 (68, 78, 34, 139, 23).

Weitere Untersuchungen konnten zeigen, daß Prostaglandine auch PG I_2 sowie Thromboxan A_2 prinzipiell von allen Nierenstrukturen synthetisiert werden können, eine strenge Trennung scheint damit nicht vorzuliegen (132, 121, 91).

Die genannten Prostaglandine und ihre Abbauprodukte (siehe Abb. 1.2) werden auch mit dem Urin ausgeschieden. Mit Vorbehalt können diese Urinkonzentrationen Anhalt für die renale Bildungsrate sein (41, 142).

Zu den physiologischen Vorgängen in der Niere, in die Prostaglandine eingreifen können, gehören

- der renale Blutfluß
- der renale Wassertransport
- die Natrium- und Kaliumausscheidung
- und die Renin-Sekretion

Hinweise für diese Wirkungen wurden entweder aus Versuchen mit Prostaglandinsyntheseinhibitoren oder nach exogener Prostaglandinzufuhr gewonnen.

Einschränkend muß bemerkt werden, daß von den pharmakologischen Prostaglandinwirkungen nicht immer unbedingt auf die physiologischen geschlossen werden darf.

Die Prostaglandine E_2 und I_2 wirken vasodilatatorisch und führen an der Niere zu einer Erhöhung von GFR und RBF (34, 56, 87). Eine wichtige Rolle für die Aufrechterhaltung der

Nierendurchblutung scheinen Prostaglandine hauptsächlich in Streßsituationen zu spielen (134). Stimuliert wird die renale PG-Synthese durch ADH, salzreiche Diät, Angiotensin und Bradykinin.

Die Wirkung der Prostaglandine in der Niere kann daher im Sinne eines negativen Feedback Systems verstanden werden, wobei vasokonstriktorischen Impulsen gegengesteuert wird (115, 114, 143).

Beim Hund wird nach Stimulation mit Angiotensin II PG I_2 aus der Niere freigesetzt (123). Nach AT II und Bradykinininfusion kann vornehmlich PG I_2 im Nierenvenenblut nachgewiesen werden (84).

Die Reninfreisetzung wird durch Prostaglandine angeregt (87). PG I_2 scheint dabei der stärkste Stimulator der Reninfreisetzung zu sein (103, 68). Prostaglandine haben außerdem Einfluß auf die Elektrolytexkretion (11, 50, 39, 23, 144), indem sie natriuretisch wirken.

Klinische Hinweise für eine Beteiligung der Prostaglandine an der Aufrechterhaltung der Nierenfunktion belegen Untersuchungen, wonach es nach Gabe von Prostaglandinsynthesehemmern zu einer Einschränkung der Nierenfunktion kommt. Beobachtet wurde dies bei der Therapie des Lupus erythematodes mit Aspirin und der Behandlung eines offenen Ductus Botalli beim Neugeborenen mit Indometazin (61, 46).

1.6. Prostaglandine bei renaler Ischämie

Seit McGIFF beim Hund nach renaler Ischämie die Freisetzung einer Prostaglandin-ähnlichen Substanz beschrieb (77), wird beobachtet, daß eine verminderte Nierenperfusion zu einer Erhöhung der Prostaglandinexkretion führt (96). Ein Defizit renaler Prostaglandine (28) oder eine Störung des durch Prostaglandine vermittelten Feedback Mechanismus zur Kon-

trolle der GFR wurden als pathogenetische Faktoren beim ANV angenommen (94).

Beim Hund wurde durch Hemmung der Prostaglandinsynthese im Schock eine Verschlechterung der Nierenfunktion erreicht (45). Die akute Konstriktion der Nierenarterie beim wachen Hund führte zu einem deutlichen Anstieg von 6-Keto PG $F_{1\alpha}$, dem Abbauprodukt von PG I_2, im Nierenvenenblut (55).

Gestützt auch auf diese Beobachtungen wurde der Versuch unternommen, Prostaglandine in pharmakologischen Konzentrationen zu infundieren, um den Verlauf des akuten Nierenversagens zu beeinflussen. Dies hat beim ischämischen Modell des ANV bisher zu folgenden Ergebnissen geführt:

Die prophylaktische Applikation von PG E_2 beim Noradrenalin-induzierten ANV führte zu einem geringeren Abfall der GFR, ein Effekt, der bei therapeutischer Applikation nicht mehr nachweisbar war (76). Bei Infusion vor Erzeugung der Ischämie konnte außer mit PG E_2 auch mit Bradykinin, Mannitol und Furosemid ein günstiger Verlauf des ANV ereicht werden. Ausschlaggebend hierfür schien neben einer Anhebung des RBF auch eine Verbesserung der osmotischen Exkretion zu sein (102).

Bei der Ratte wurde im Klemmodell durch Infusion von PG I_2 eine deutliche Verbesserung des postischämischen Verlaufs gesehen (54, 53, 7). Möglicherweise wird auch der vasodilatatorische Effekt von Mannitol an der ischämischen Rattenniere durch eine vermehrte PG I_2-Aktivität vermittelt (57).

Im Modell des ischämischen ANV beim Hund wurden Prostaglandininfusionen mehrmals im Noradrenalin-induzierten ANV eingesetzt. Hier führte eine Infusion von PG E_2 vor und nach Ischämie zu einem günstigeren Verlauf des ANV. Auch waren die tubulären Schäden geringer als in der Vergleichsgruppe (70). Ähnliche Ergebnisse zeigte eine Infusion von PG E_1 (83).

Nach Klemmung der A. renalis wird durch Prostazyklininfusion eine Verminderung der histologischen Schäden erreicht (14). Diese Beobachtungen wurden unmittelbar nach Beendigung der Ischämie gemacht.

Langzeituntersuchungen zur Nierenfunktion nach ANV beim wachen Hund liegen nicht vor.

1.7. Zielsetzung der Arbeit

Ziel der Arbeit ist es, beim wachen ruhenden Tier eine renale Ischämie zu erzeugen, die nicht von anderen Störfaktoren oder Medikamenten zusätzlich beeinflußt wird. Da das Renin-Angiotensin-System sowie die Prostaglandinsynthese von der Salzbelastung des Tieres abhängen (58) und Exkretionsleistungen untersucht werden sollen, erhalten die Tiere eine definierte salzreiche Diät.

Nach Erzeugung dieses postischämischen ANV sollen Langzeituntersuchungen an wachen chronisch instrumentierten Hunden durchgeführt werden.

Der Einfluß einer Dauerinfusion des stabilen Prostazyklin-Analog ZK 36 374 auf die postischämische Nierenfunktion soll an Hand der Messung der Retentionswerte und der exkretorischen Funktion der Niere beurteilt werden.

Auswirkungen auf die Exkretion von Prostaglandine E_2, $F_{2\alpha}$ und von Thromboxan B_2 sowie auf die Plasmareninaktivität sollen ermittelt werden.

Die Arbeit ist kombiniert mit gleichzeitig laufenden Messungen zu renaler Hämodynamik (131) und schließt sich an Versuche zur Beeinflussung des ANV durch PGE_2 an (88).

2. METHODIK

2.1. Tiere und Tierhaltung

Für die Versuche wurden 11 reinrassige weibliche Beagle-Hunde (Versuchstierfarm Fa. Erkrath, Hanau) verwendet, deren Alter ca. ein Jahr betrug. Die Tierhaltung erfolgte in klimatisierten Räumen. Während des Versuchs waren die Hunde in einem Stoffwechselkäfig.

Bis zur Instrumentierung hatten die Tiere freien Zugang zu handelsüblichem Dosenfutter, auf ausreichenden Auslauf wurde geachtet. Besonderer Wert wurde darauf gelegt, die Tiere an die Experimentatoren und die Laborumgebung zu gewöhnen.

2.1.1. Operatives Vorgehen

Alle Operationen wurden in Intubationsnarkose und unter streng aseptischen Bedingungen in einem speziellen Tier-OP durchgeführt.

Nach Rasur des OP-Feldes und gründlichem Reinigungsbad wurde zur Narkoseeinleitung Methohexital-Na (Brevimytal-Na, Fa. Lilly) in einer Dosis von 7-10 mg/kg gegeben. Die endotracheale Intubation erfolgte mit einem Einmal-Trachealtubus (Portex Gr. 8). Die anschließende kontrollierte Beatmung erfolgte mit dem Pulmonaten (Fa. Dräger). Die Tiere erhielten ein O_2-N_2O-Halothan Gasgemisch.

Wenige Tage nach Eintreffen der Tiere aus der Versuchstierhandlung wurde als erste Operation eine rechtsseitige Nephrektomie vorgenommen.

Nach einem Flankenschnitt wurde der Nierenhilus aufgesucht. Nach Darstellung der Gefäße und des Harnleiters wurden diese einzeln unterbunden. Nach Freipräparation und Entfernung der Niere wurden die Wunde nach Kontrolle auf Bluttrockenheit schichtweise verschlossen.

Die Wunden verheilten primär, die Operation wurde von den Tieren komplikationslos überstanden.

Frühestens 6 Wochen nach Nephrektomie erfolgte die Implantation der Meßinstrumente. Durch Flankenschnitt wurde der linke Nierenhilus retroperitoneal aufgesucht und freigelegt. Die A. renalis wurde möglichst breit freipräpariert. Zunächst wurde nierenseitig ein elektromagnetischer Flußmesser (Fa. Hellige-Freiburg) mit einem Innendurchmesser von 3,5-4,5 mm implantiert, danach wurde aortennah eine aufblasbare Kunststoffmanschette (sog. Null-Cuff, Prof. Reinhart, Klinikum Charlottenburg Berlin) eingebracht.

Nach schichtweisem Wundverschluß wurde die li. A. femoralis in der Leistenbeuge dargestellt und nach Arteriotomie ein Polyurethankatheter in die Aorta vorgeschoben. Das Katheterende lag etwa in Höhe des Zwerchfells.

Alle Kabel und der Katheter wurden subcutan bis zum Nacken durchgezogen, nach außen geleitet und in einer dafür gefertigten Tasche verpackt. Die Wunden wurden steril verbunden. Zum weiteren Schutz erhielten die Tiere einen Schlauchverband (Tubigrip I) und eine speziell angefertigte Weste (Nähstube des Klinikum Steglitz).

Nach 6 Tagen hatte sich der Zustand des Tieres stabilisiert, die Nahrungsaufnahme und die Ausscheidung waren konstant und der Hund hatte sich an den Versuchsplatz gewöhnt.

Nur Tiere, die klinisch und im Blutbild keine Entzündungszeichen hatten und deren Nierenfunktion normal waren, konnten in den Versuch genommen werden.

2.1.2. Versorgung und Kost

Die Tiere wurden täglich gewogen. Es erfolgte ein Verbandswechsel sowie ein Wechsel von Hundekittel und Infusionspumpe. Die Meßinstrumente wurden auf ihre Funktionstüchtigkeit überprüft. Der 24-Stunden Urin der Tiere wurde auf Eis gesammelt. Dem Sammelbeutel wurde Meclofenamat zugesetzt.

Vom Zeitpunkt der Instrumentierungs-OP an erhielten die Tiere eine definierte salzreiche Diät. Bestehend aus einem abgewogenen Gemisch aus Pferdehackfleisch, gekochtem Reis, Kochsalzzusatz und Wasser wurde durch diese Diät neben einer Flüssigkeitszufuhr von ca. 1,3 l eine Aufnahme von mehr als 18 mval $NaCl \cdot kg^{-1}$ Körpergewicht und Tag sichergestellt.

2.1.3. Herstellung und Applikation der Infusionslösung

Der Versuchsgruppe wurde das Prostazyklinpräparat ZK 36 374 (Fa. Schering-Berlin) in einer Dosis von 50 $ng \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$ infundiert.

Das Präparat lag in einer sterilen, wäßrigen Lösung in einer Konzentration von 0,5 $mg \cdot ml^{-1}$ vor. Zur Herstellung der Infusionskonzentration wurde die Lösung mit 0,9 % NaCl-Lösung weiterverdünnt.

Die Dauerinfusion erfolgte über eine tragbare Infusionspumpe (Fa. Muirhead, England). Die Kapazität der Pumpe ermöglichte eine kontinuierliche Infusion über 24 Stunden.

Die Kontrollgruppe erhielt bei gleicher Anordnung eine Dauerinfusion mit 0,9 %iger NaCl-Lösung.

2.1.4. Erzeugung der Nierenischämie

Die Nierendurchblutung wurde durch Aufblasen des implantierten Null-Cuffs für 180 min. beim wachen Hund vollständig unterbrochen. Dies wurde mit dem implantierten Flußmesser kontrolliert (Beschreibung der Meßeinrichtung bei 131). Außerdem dokumentierte ein Sistieren der Urinausscheidung den Verschluß der Nierenarterie.

2.2. Versuchsprotokoll

Es wurden 11 Experimente an 11 Tieren durchgeführt.

Nach Erzeugung der temporären Ischämie erhielt Gruppe A (Kontrollgruppe, n = 5) über 7 Tage eine kontinuierliche Infusion von 0,9 % NaCl. Gruppe B (n = 6) erhielt eine Dauerinfusion von 50 $ng \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$ ZK 36 374 (Prostazyklin-Analog).

Einen Überblick über den zeitlichen Ablauf des Versuches gibt Abbildung 2.1.

Der Sammelurin wurde bis zur Weiterverarbeitung gekühlt aufbewahrt. Die Blutentnahmen erfolgten nach Stauung aus einer oberflächlich verlaufenden Vene des Vorderlaufs.

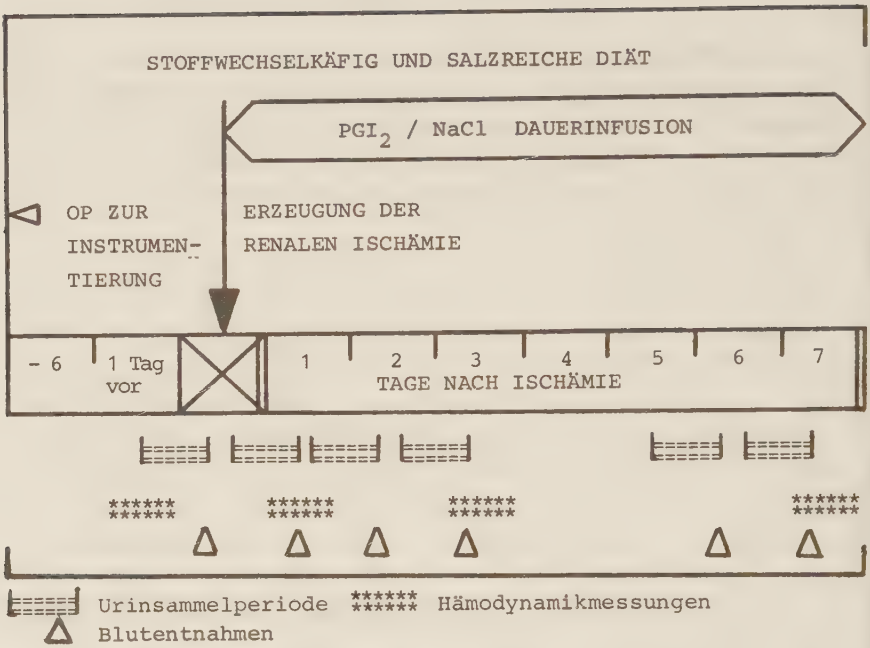


Abb. 2.1 Zeitlicher Ablauf des Versuches

2.3. Untersuchte Parameter

Das Körpergewicht des Tieres, die Laborwerte, die Dauer der Sammelperiode und die Urinvolumina wurden in einem Tagesprotokoll festgehalten.

2.3.2. Bestimmungen aus dem Venenblut

Im Venenblut wurden folgende Laborparameter bestimmt:

- Natriumkonzentration
- Kaliumkonzentration
- Osmolalität
- Kreatininkonzentration
- Harnstoffkonzentration
- Plasmareninaktivität

2.3.2. Bestimmungen aus dem Sammelurin

Im 24-Stunden-Sammelurin wurden folgende Laborparameter bestimmt:

- Urinvolumen
- Natriumkonzentration
- Kaliumkonzentration
- Osmolalität
- Kreatininkonzentration
- Harnstoffkonzentration
- Konzentration von Prostaglandin E_2, $F_{2\alpha}$ und Thromboxan B_2

2.4. Analytik und Berechnung

2.4.1. Gemessene Parameter

2.4.1.1. Urinvolumen

Die Volumenbestimmung des 24 Stunden Sammelurins erfolgt durch Wägung auf einer Laborwaage.

2.4.1.2. Natrium und Kaliumkonzentration

Das zur Elektrolytbestimmung abgenommene Blut wird in ein Zentrifugenröhrchen gegeben. Das durch Zentrifugieren abgetrennte Serum wird sofort weitergeleitet. Aus dem Sammelurin wird eine entsprechende Probe entnommen.

Die Messung der Natrium- und Kaliumkonzentration in Serum und Urin erfolgt flammenfotometrisch im Zentrallabor des Klinikum Steglitz, Berlin.

Die Werte werden in mmol/l angegeben.

2.4.1.3. Osmolalität

Serum wird, wie oben beschrieben, gewonnen. Die Osmolalität von Serum und Urin wird mit einem Osmometer (Fa. Knauer, Berlin) bestimmt. Prinzip dieser Methode ist die Messung der Gefrierpunktserniedrigung.

Die Werte werden in mosmol/kg angegeben.

2.4.1.4. Kreatininkonzentration

Blut wird in einem EDTA-Röhrchen entnommen. Die Bestimmung der Kreatininkonzentration in Plasma und Urin erfolgt im Zentrallabor des Klinikum Steglitz, Berlin. Prinzip der Messung ist die Jaffe Reaktion in einer für Autoanalyser (Hitachi, Tokio) modifizierten Form.

Die Angabe der Kreatininkonzentration im Plasma erfolgt in µmol/l, im Urin in mmol/l.

2.4.1.5. Harnstoffkonzentration

Die Bestimmung der Harnstoffkonzentration in Plasma und Urin erfolgt enzymatisch nach der Urease-Reaktion im Zentrallabor des Klinikum Steglitz, Berlin.

Die Werte werden in mmol/l angegeben.

2.4.1.6. Plasmareninaktivität

Nach der Blutentnahme in einem EDTA-Röhrchen wird das Plasma in einer Kühlzentrifuge abgetrennt und bis zur Bestimmung bei -20° C tiefgefroren.

Die Messung erfolgt mit einem modifizierten Radioimmunoassay der Fa. New England Nuclear für Angiotensin I (90).

Die Auswertung erfolgt nach Zählung der Proben in einem Packard-y-Szintillationszähler mit einem speziellen Computerprogramm.

Die Werte werden in ng AT $I \cdot ml^{-1} \cdot h^{-1}$ angegeben.

2.4.1.7. Konzentrationen von Prostaglandin E_2, $F_{2\alpha}$ und von TX B_2

Zur Messung der Prostaglandinkonzentrationen im Urin werden dem Urin Proben entnommen und bis zur endgültigen Bestimmung bei -20° C gelagert. Die Bestimmung erfolgt mit einer nach DRAY (22) modifizierten Methode (Frau Heidrich, Nephrologische Abteilung des Klinikum Steglitz, Berlin). Für die Messung von TX B_2 stand ein Kit der Fa. New England Nuclear zur

Verfügung (Beschreibung der Methode s. 122).

Die Konzentrationsangabe erfolgt in ng/ml.

2.4.2. Berechnete Parameter

2.4.2.1 Urinfluß

Unter Berücksichtigung der Sammelperiodendauer wird aus dem Urinvolumen der Urinfluß berechnet.

Angegeben werden ml/min.

2.4.2.2. Exkretionsraten

Aus den Konzentrationen und dem Urinfluß werden folgende Exkretionsraten berechnet:

Natriumexkretion	Angabe in µmol/min
Kaliumexkretion	µmol/min
Harnstoffexkretion	µmol/min
Exkretion von Prostaglandin E_2, $F_{2\alpha}$ und Thromboxan B_2	ng/min

2.4.2.3. Clearance-Untersuchungen

Nach der Clearanceformel $C = \frac{U}{P} \cdot \dot{U}_V$ (ml/min.) wurden folgende Clearance-Werte berechnet:

Kreatininclearance (C_{Krea}),
Osmolale Clearance (C_{Osmol}) und
abweichend von der allgemeinen Clearance-Formel die Freiwasserclearance (C_{H_2O}).

Dabei ist $C_{H_2O} = \dot{U}_V - C_{Osmol} \cdot Da - C_{H_2O} = T_{H_2O}$ wird bei der Freiwasserclearance die Resorption freien Wassers (T_{H_2O}) angegeben.

2.4.2.4. Fraktionelle Natriumexkretion

Die Berechnung der fraktionellen Natriumexkretion erfolgt nach einer von ESPINELL (26, 27) angegebenen Formel

$$FE_{Na} = \frac{U}{P} \text{ Na } / \frac{U}{P} \text{ Kreatinin x 100 (\%)}$$

2.5. Auswertung und Statistik

Für jeden Versuchstag wird zu jeder Gruppe der Medianwert und die Spannweite des zu betrachtenden Parameters ermittelt (die Einzelwerte können dem Datenanhang entnommen werden).

Zur Prüfung signifikanter Unterschiede wurde der U-Test von WILCOXON, MANN und WHITNEY für voneinander unabhängige Stichproben gewählt (109).

Signifikanz wird für eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p = 0.05$ angenommen.

3. E R G E B N I S S E *

3.1. Körpergewicht

Das Körpergewicht der Tiere während des Versuchszeitraums zeigt Tabelle 3.1.

Kontrolle	Gruppe	Tage nach Ischämie				
vor Ischämie		1	2	3	6	7
11,6 kg	A	12,4	11,7	11,5	10,9	10,9 kg
	B	11,5	11,4	11,0	10,8	11,0 kg

Tab. 3.1 Körpergewichte. Gruppe A: Infusion von NaCl 0,9 %. Gruppe B: Infusion von 50 $ng \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$ PGI_2 (ZK 36 374). Darstellung der Mediane.

In dem Versuchszeitraum von 7 Tagen nach Erzeugung der renalen Ischämie betrug die maximale Gewichtsabnahme eines Tieres in Gruppe A 1,2 kg, in Gruppe B 1,4 kg. Signifikante Unterschiede bestanden nicht.

In beiden Gruppen verstarb jeweils ein Tier aus nicht urämischer Ursache vor Ablauf des 7-tägigen Beobachtungszeitraums.

---

* Die Einzelwerte der Versuche können dem Datenanhang entnommen werden.

In den folgenden Beschreibungen werden die Medianwerte angegeben. In Klammern steht der zugehörige Minimal- und Maximalwert der Gruppe.

PG I_2 ist im weiteren die Abkürzung für das Prostazyklin-Analog ZK 36 374.

3.2. Serum-Elektrolytkonzentration und Serum-Osmolalität

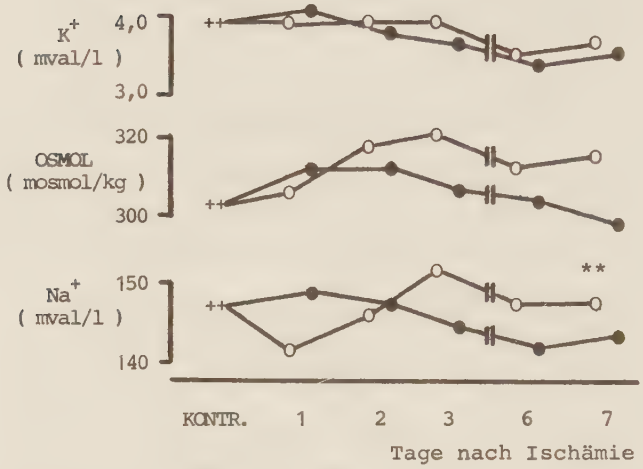
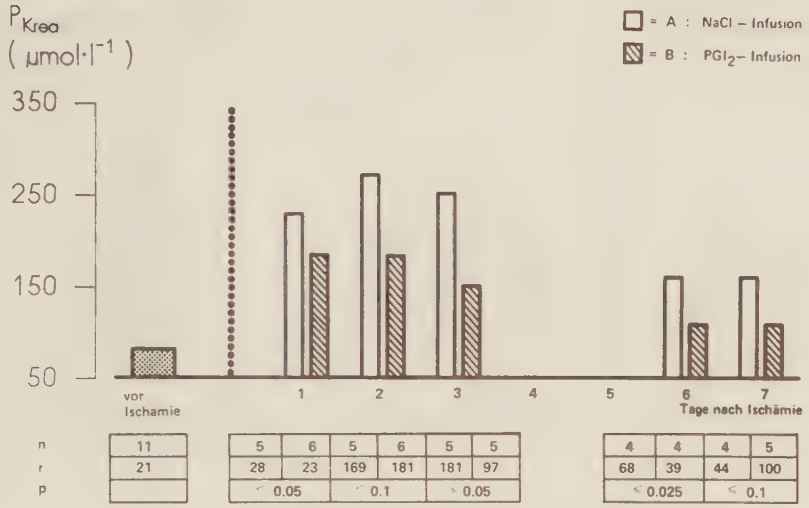


Abb. 3.1 Serum-Natrium-, Serum-Kaliumkonzentration und Serum-Osmolalität vor und nach temporärer Nierenischämie. O Gruppe A: Infusion von NaCl 0,9%, ● Gruppe B: Infusion von 50 ng·min^{-1}·kg^{-1} PGI_2. **= p≤0,01.

Gegenüber dem Kontrollwert des Serum-Kalium von 3,9 (3,0-4,8) mmol/l kam es im postischämischen Verlauf zu keinem Anstieg. Die Serum-Osmolalität stieg bei einem Ausgangswert von 3,05 (295 - 315) mosmol/kg postischämisch in beiden Gruppen leicht an. Am 7. Tag nach Ischämie waren die Werte in der Kontrollgruppe deutlich höher.

Die Serum-Natriumkonzentration dagegen zeigte in der Kontroll-Gruppe am 7. Tag nach Ischämie gegenüber dem Kontrollwert einen Anstieg, während in der PG I_2-Gruppe ein Abfall zu beobachten war. Die Konzentration war in der Kontrollgruppe mit 149 (147 - 159) vs. 143 (140 - 145) mmol/l signifikant höher ($p \leq 0,01$).

3.3. Kreatinin- und Harnstoffkonzentration im Plasma



n	11	5	6	5	6	5	5	4	4	4	5
r	21	28	23	169	181	181	97	68	39	44	100
p		≤ 0.05		≤ 0.1		≤ 0.05		≤ 0.025		≤ 0.1	

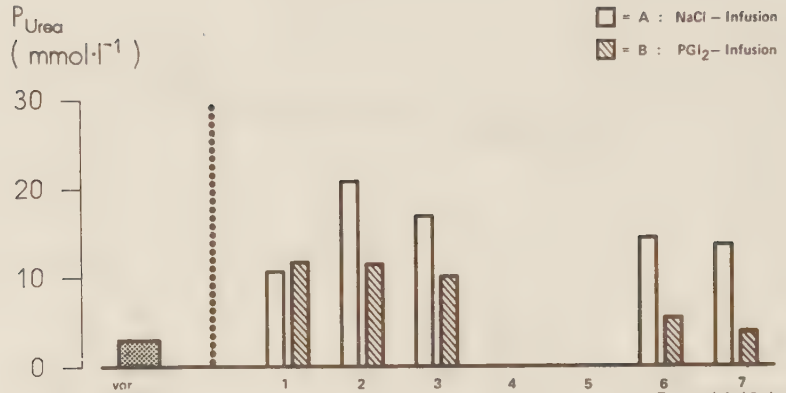
Kreatininkonzentration im Plasma (P_{Krea}) vor und nach temporärer Nierenischämie.
Gruppe A : Infusion von NaCl 0,9 % , Gruppe B : Infusion von 50 ng · min^{-1} · kg^{-1} PGI_2.
Darstellung der Mediane , r = range , n = Anzahl der Versuche , p = statistische Signifikanz.

Abbildung 3.2

Nach renaler Ischämie kam es am ersten postischämischen Tag zu einem Anstieg der Plasma-Kreatininkonzentration um 184 % in der Kontrollgruppe und um 128 % in der PG I_2-Gruppe (Abb. 3.2). Die Kreatininkonzentration am 1. Tag war mit 185 (134-227) µmol/l vs. 230 (199-291) µmol/l in der PG I_2-Gruppe signifikant geringer ($p \leq 0,05$).

Nach einem maximalen Konzentrationsanstieg am 2. Tag nach Ischämie fielen die Werte bis zum 7. Tag nach Ischämie kontinuierlich ab.

Auch am 3. Tag nach Ischämie mit einer Konzentration von 151 (99-196) vs. 253 (160 vs. 341) µmol/l und am 6. Tag nach Ischämie mit 109 (96-135) vs. 161 (145-213) µmol/l war die Kreatininkonzentration in der PG I_2-Gruppe signifikant niedriger ($p \leq 0,05$).



n	11	5	6	5	6	5	5	4	4	4	4
r	2,8	12,4	7,0	16,5	11,0	18,5	7,2	13,7	4,3	9,2	4,2
p		n.s.		≤ 0,05		≤ 0,05		≤ 0,05		≤ 0,025	

Harnstoffkonzentration im Plasma (P_{Urea}) vor und nach temporärer Nierenischämie.
Gruppe A : Infusion von NaCl 0,9 % , Gruppe B : Infusion von 50 ng · min^{-1} · kg^{-1} PGI_2.
Darstellung der Mediane , r = range , n = Anzahl der Versuche , p = statistische Signifikanz.

Abbildung 3.3

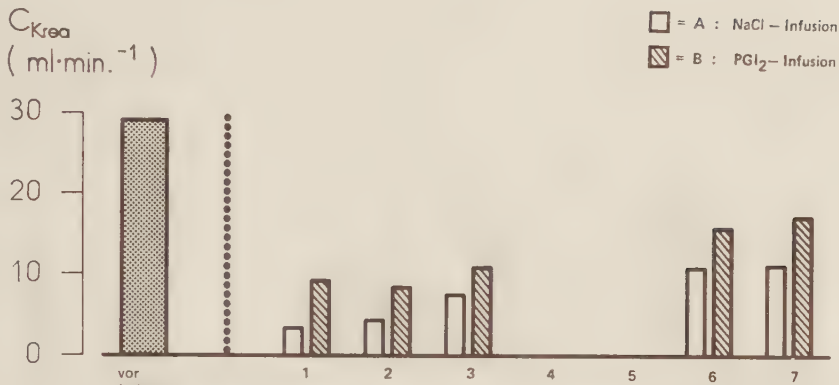
Die Harnstoffkonzentration stieg von 3,0 (1,7-3,9) mmol/l postischämisch am 2. Tag auf ihre Maximalwerte (Abb. 3.3).

Der Anstieg war in der PG I_2-Gruppe mit einer Harnstoffkonzentration von 11,5 (5,6-16,6) vs. 20,8 (8,9-37,1) mmol/l signifikant geringer ($p \leq 0,05$).

An den Folgetagen fiel die Harnstoffkonzentration wieder ab, ohne daß die Ausgangswerte erreicht wurden.

In der PG I_2-Gruppe waren auch an diesen Tagen (3., 6. und 7. Tag) die Konzentrationen signifikant niedriger ($p \leq 0,05$).

3.4. Kreatinin-Clearance



n	11	5	6	5	6	5	5	4	4	4	5
r	16,5	7,4	12,0	10,5	23,9	5,5	17,4	7,1	12,7	4,9	13,8
p		· 0,05		· 0,1		n.s.		n.s.		n.s.	

Kreatininclearance (C_{Krea}) vor und nach temporärer Nierenischämie.
Gruppe A : Infusion von NaCl 0,9 % , Gruppe B : Infusion von 50 ng · min $^{-1}$ · kg $^{-1}$ PGI_2.
Darstellung der Mediane , r = range , n = Anzahl der Versuche , p = statistische Signifikanz.

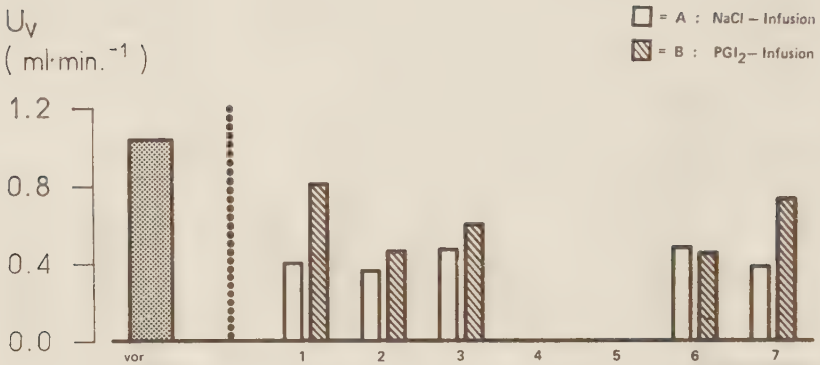
Abbildung 3.4

Die Einschränkung der Kreatinin-Clearance war in der PG I_2-Gruppe an allen postischämischen Tagen signifikant geringer ($p \leq 0,05$).

Bei einem Ausgangswert von 29,2 ml/min war ein maximaler Abfall in der Kontrollgruppe um 90,8 % (Tag 1), in der PG I_2-Gruppe um 68,2 % (Tag 2) zu verzeichnen.

Am 7. Tag nach Ischämie bestand noch eine Einschränkung der Kreatinin-Clearance um 68,9 % in der Kontrollgruppe, und um 33,6 % in der PG I_2-Gruppe.

3.5. Urinfluß



n	11	5	6	5	6	5	5	4	5	4	5
r	0,74	0,70	0,54	0,80	0,89	0,45	0.78	0,61	0,78	0,63	0,63
p		n.s.		n.s.		n.s.		n.s.		n.s.	

Urinvolumen (U_V) vor und nach temporärer Nierenischämie.
Gruppe A : Infusion von NaCl 0,9 % , Gruppe B : Infusion von 50 ng · min $^{-1}$ · kg $^{-1}$ PGI_2.
Darstellung der Mediane , r = range , n = Anzahl der Versuche , p = statistische Signifikanz.

Abbildung 3.5

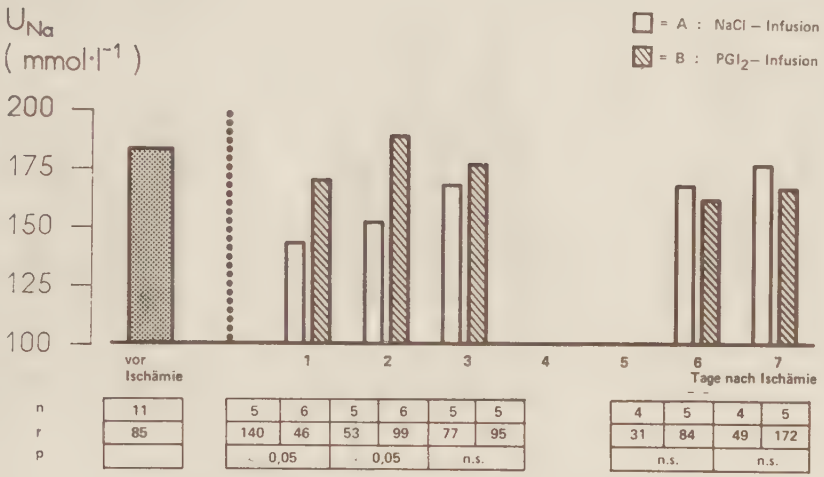
Der Urinfluß fiel von 1,04 (0,41-1,15) ml/min in beiden Gruppen nach Ischämie ab (Abb. 3.5).

Am 1. Tag nach Ischämie war der Urinfluß mit 0,81 vs. 0,40 ml/min in der PG I_2-Gruppe doppelt so hoch. Dieser Unterschied war wegen der großen Variabilität jedoch nicht signifikant.

Am 2. Tag nach Ischämie bestand in der Kontrollgruppe ein Urinfluß von 0,36 (0,24-1,04) ml/min, in der PG I_2-Gruppe ein Fluß von 0,46 (0,24-1,13) ml/min.

Die Ausgangswerte wurden am 7. Tag nach Ischämie in beiden Gruppen nicht erreicht.

3.6. Elektrolytkonzentrationen im Urin und Urin-Osmolalität



n	11	5	6	5	6	5	5	4	5	4	5
r	85	140	46	53	99	77	95	31	84	49	172
p		0,05		0,05		n.s.		n.s.		n.s.	

Natriumkonzentration im Urin (U_{Na}) vor und nach temporärer Nierenischämie.
Gruppe A : Infusion von NaCl 0,9 % , Gruppe B : Infusion von 50 ng · min^{-1} · kg^{-1} PGI_2.
Darstellung der Mediane , r = range , n = Anzahl der Versuche , p = statistische Signifikanz.

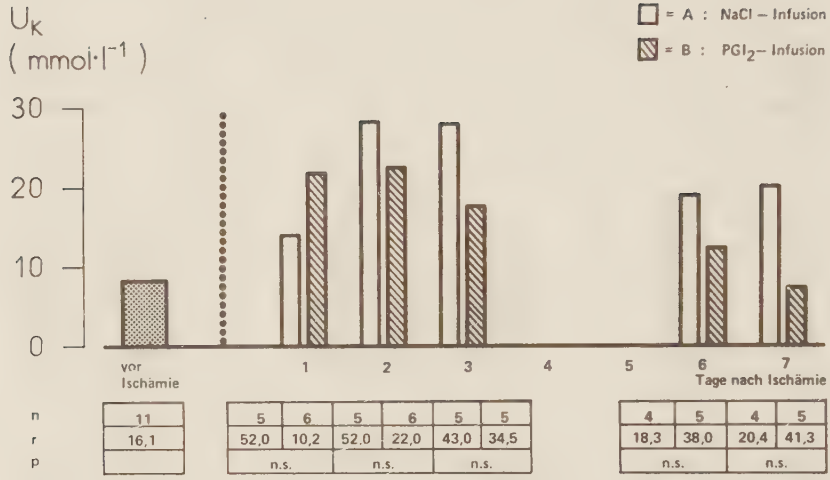
Abbildung 3.6

In beiden Gruppen kam es postischämisch zu einem Abfall der Urin-Natriumkonzentration.

Am 1. Tag nach Ischämie war die Natriumkonzentration mit 143 (27-167) vs. 170 (154-200) mmol/l in der Kontrollgruppe signifikant niedriger ($p \leq 0,05$).

Gleiches gilt für den 2. Tag nach Ischämie mit einer Natriumkonzentration von 152 (132-185) mmol/l vs. 189 (136-235) mmol/l in der Kontrollgruppe ($p \leq 0,05$).

Am Versuchsende näherten sich beide Gruppen den Ausgangswerten.



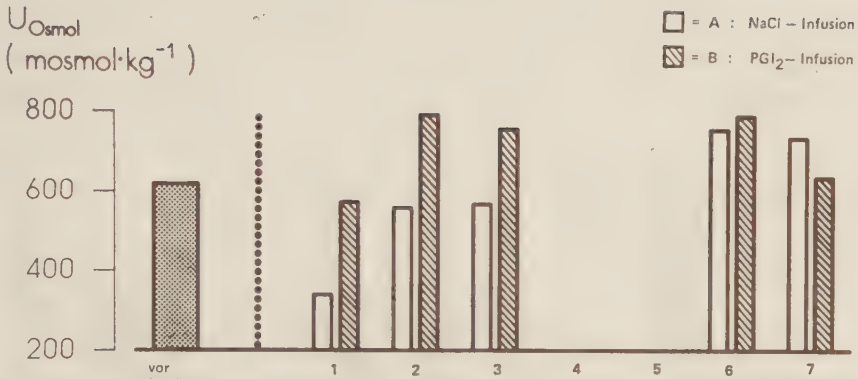
Kaliumkonzentration im Urin (U_K) vor und nach temporärer Nierenischämie.
Gruppe A : Infusion von NaCl 0,9 % , Gruppe B : Infusion von 50 ng · min^{-1} · kg^{-1} PGI_2.
Darstellung der Mediane , r = range , n = Anzahl der Versuche , p = statistische Signifikanz.

Abbildung 3.7

Postischämisch stieg die Kaliumkonzentration im Urin an. Die Unterschiede zwischen beiden Gruppen waren nicht signifikant (Abb. 3.7).

Bei einem Ausgangswert von 8,3 (5,4-21,9) mmol/l betrug der Maximalwert am 2. Tag nach Ischämie in der Kontrollgruppe 28,2 (10,0-62,0) mmol/l, in der PG I_2-Gruppe 22,5 (10,8-32,8) mmol/l.

Während die PG I_2-Gruppe am 7. Tag nach Ischämie ihren Ausgangswert erreichte, waren in der Kontrollgruppe die Werte gegenüber dem Ausgangswert weiterhin erhöht.



n	11	5	6	5	6	5	5	4	5	4	5
r	440	220	125	145	372	220	760	250	560	300	240
p		≤ 0,01		≤ 0,025		n.s.		n.s.		n.s.	

Urinosmolalität (U_{Osmol}) vor und nach temporärer Nierenischämie.
Gruppe A : Infusion von NaCl 0,9 % , Gruppe B : Infusion von 50 ng · min^{-1} · kg^{-1} PGI_2.
Darstellung der Mediane , r = range , n = Anzahl der Versuche , p = statistische Signifikanz.

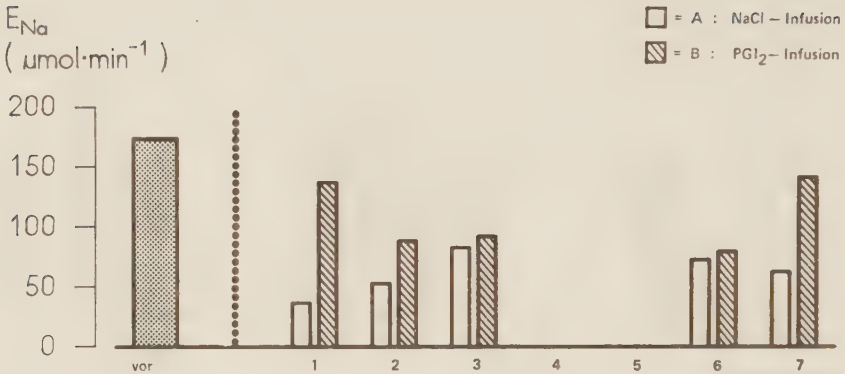
Abbildung 3.8

Am 1. Tag nach Ischämie war die Urin-Osmolalität gegenüber einem Ausgangswert von 620 (500-830) mosmol/kg in beiden Gruppen erniedrigt (Abb. 3.8).

Mit 575 (510-635) vs. 340 (320-540) mosmol/kg bestand in der PG I_2-Gruppe aber eine signifikant höhere Osmolalität ($p \leq 0,01$), die auch am 2. Tag nach Ischämie mit 795 (590-1000) vs. 560 (530-675) mosmol/kg weiter nachweisbar war ($p \leq 0,05$).

Am 7. Tag nach Ischämie lagen die Osmolalitäten in beiden Gruppen über den Kontrollwerten.

3.7. Elektrolyt- und Harnstoffexkretion



n	11	5	6	5	6	5	5	4	5	4	5
r	200	120	121	145	221	88	114	106	138	115	162
p		0,05		n.s.		n.s.		n.s.		n s.	

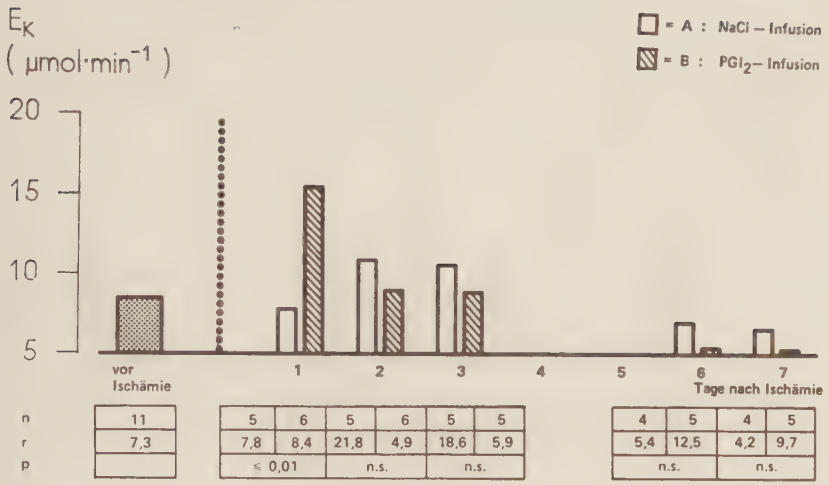
Natriumexkretion (E_{Na}) vor und nach temporärer Nierenischämie.
Gruppe A : Infusion von NaCl 0,9 % , Gruppe B : Infusion von 50 ng · min $^{-1}$ · kg $^{-1}$ PGI_2.
Darstellung der Mediane , r = range , n = Anzahl der Versuche , p = statistische Signifikanz.

Abbildung 3.9

Postischämisch kam es bei einem Ausgangswert von 175,6 (74,2-273,7) µmol/min zu einem Abfall der Natriumexkretion (Abb. 3.9).

Dabei war die Exkretion am 1. Tag nach Ischämie mit 36,7 (10,8-136,9) vs. 138,4 (81,0-202,2) µmol/min in der Kontrollgruppe signifikant stärker herabgesetzt ($p \leq 0,05$).

Die Natriumexkretion blieb postischämisch bis zum 7. Tag in beiden Gruppen unter dem Ausgangswert.



n	11	5	6	5	6	5	5	4	5	4	5
r	7,3	7,8	8,4	21,8	4,9	18,6	5,9	5,4	12,5	4,2	9,7
p		≤ 0,01		n.s.		n.s.		n.s.		n.s.	

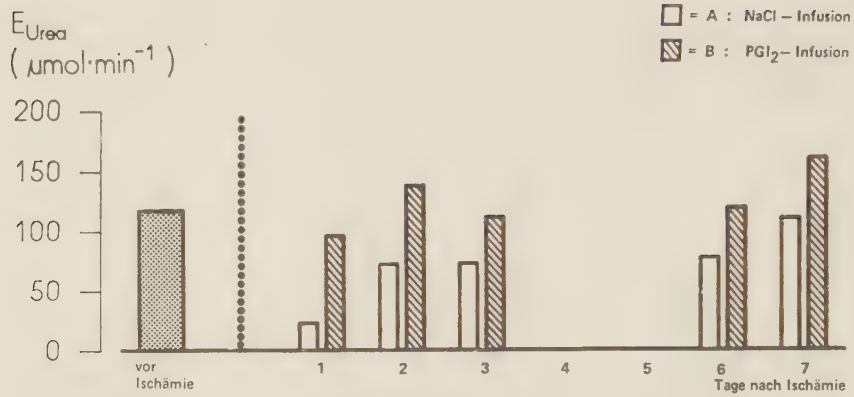
Kaliumexkretion (E_K) vor und nach temporärer Niereninschämie.
Gruppe A : Infusion von NaCl 0,9 % , Gruppe B : Infusion von 50 ng · min^{-1} · kg^{-1} PGI_2.
Darstellung der Mediane , r = range , n = Anzahl der Versuche , p = statistische Signifikanz.

Abbildung 3.10

Während die Kaliumexkretion am 1. Tag nach Ischämie gegenüber dem Ausgangswert von 8,5 (4,9-12,2) µmol/min in der Kontrollgruppe leicht absank, war sie in der PG I_2-Gruppe gesteigert (Abb. 3.10).

Mit einer Exkretion von 15,5 (12,9-21,3) µmol/min in der PG I_2-Gruppe vs. 7,8 (3,2-10,9) µmol/min bestand am 1. Tag nach Ischämie ein signifikanter Unterschied ($p \leq 0,01$).

Am 2. und 3. Tag nach Ischämie war die Kaliumexkretion in beiden Gruppen gesteigert und sank dann am Versuchsende unter den Ausgangswert.



n	11	5	6	5	6	5	5	4	5	4	5
r	208	100	146	106	146	150	239	121	43	42	62
p		0,1		n.s.		n.s.		n.s.		≤ 0,05	

Harnstoffexkretion (E_{Urea}) vor und nach temporärer Nierenischämie.
Gruppe A : Infusion von NaCl 0,9 % , Gruppe B : Infusion von 50 ng · min^{-1} · kg^{-1} PGI_2.
Darstellung der Mediane , r = range , n = Anzahl der Versuche , p = statistische Signifikanz.

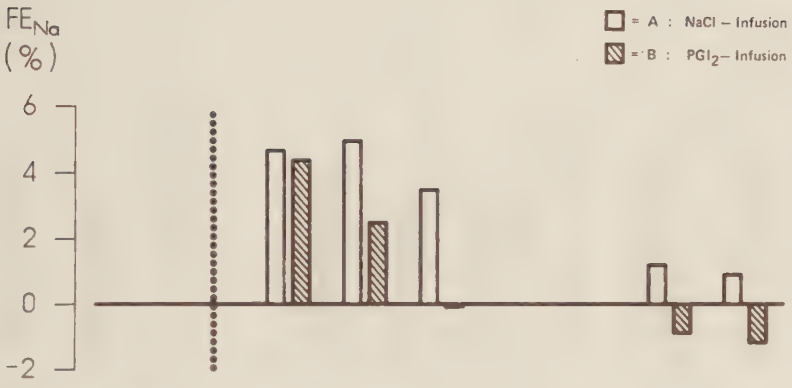
Abbildung 3.11

Bei einer Exkretion von 117,7 mmol/min vor Ischämie war die Harnstoffexkretion am 1. Tag nach Ischämie in der Kontrollgruppe mit 79,3 (58,2-84,5) % vs. 30,0 (3,7-55,6) % signifikant stärker herabgesetzt ($p \leq 0,01$).

Auch an den Folgetagen bestand in der Kontrollgruppe eine stärkere Einschränkung der Harnstoffexkretion.

Am 7. Tag nach Ischämie war sie in der PG I_2-Gruppe um 4,5 %, in der Kontrollgruppe um 39,9 % vermindert.

3.8. Fraktionelle Natriumexkretion



	vor Ischämie	1		2		3		4	5	6		7	
n	11	5	6	5	6	5	5		4	4	4	4	5
r		13,4	3,0	5,6	6,1	5,6	4,6		3,2	4,2	1,7	5,5	
p		n.s.		0,05		0,05			n.s.		n.s.		

Fraktionelle Natriumexkretion (FE_{Na}) , prozentuale Änderung , nach temporärer Nierenischämie
Gruppe A : Infusion von NaCl 0,9 % , Gruppe B : Infusion von 50 ng · min^{-1} · kg^{-1} PGI_2.
Darstellung der Mediane , r = range , n = Anzahl der Versuche , p = statistische Signifikanz.

Abbildung 3.12

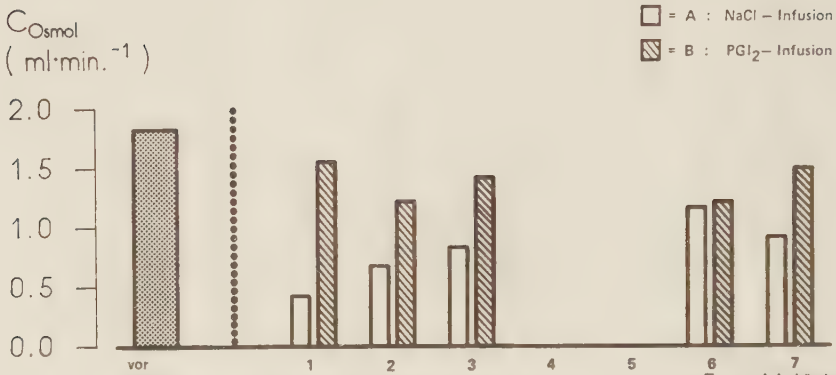
In beiden Gruppen kam es postischämisch zunächst zu einem Anstieg der FE_{Na}.

Dieser Anstieg war in der PG I_2-Gruppe am 2. Tag nach Ischämie mit einer Steigerung um 2,50 (-1,57-4,57) % vs. 4,96 (1,66-7,27)% signifikant niedriger ($p \leq 0,05$).

Während die FE_{Na} in der Kontrollgruppe an den Folgetagen weiterhin gegenüber dem Ausgangswert erhöht blieb, fiel sie in der PG I_2-Gruppe ab.

Am 3. Tag nach Ischämie bestand in der Kontrollgruppe ein Anstieg um 3,47 (-1,56-4,06) %, in der PG I_2-Gruppe ein Abfall um 0,14 (2,58-1,99) %. Der Unterschied war signifikant ($p \leq 0,05$).

3.9. Osmolale Clearance und Freiwasserclearance



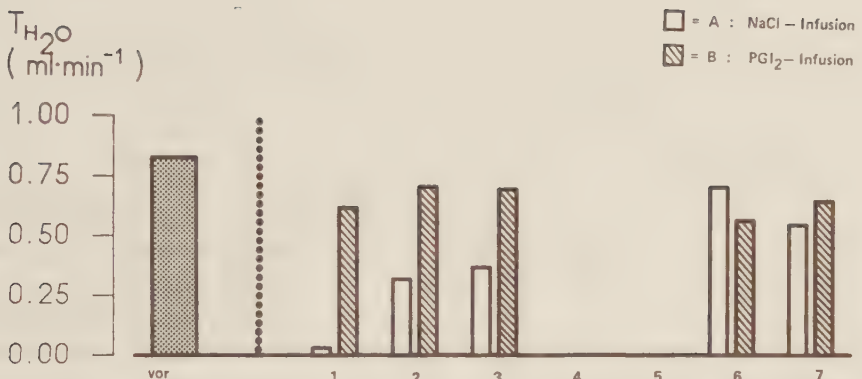
n	11	5	6	5	6	5	5	4	5	4	5
r	1,90	0,91	1,04	1,50	2,29	1,01	0,98	0,93	0,88	0,98	1,15
p		≤ 0,025		n.s.		n.s.		n.s.		n.s.	

Osmolale Clearance (C_{Osmol}) vor und nach temporärer Niereninschämie.
Gruppe A : Infusion von NaCl 0,9 % , Gruppe B : Infusion von 50 ng · min $^{-1}$ · kg $^{-1}$ PGI_2.
Darstellung der Mediane , r = range , n = Anzahl der Versuche , p = statistische Signifikanz.

Abbildung 3.13

Postischämisch war die osmolale Clearance in beiden Gruppen herabgesetzt, wobei diese Verminderung in der PG I_2-Gruppe im gesamten Verlauf geringer war (Abb. 3.13).

Am 1. Tag nach Ischämie war die osmolale Clearance in der PG I_2-Gruppe mit 1,57 (0,85-1,89) vs. 0,43 (0,21-1,12) ml/min signifikant höher ($p \leq 0,05$).



n	11	5	6	5	6	5	5	4	5	4	5
r	1,06	0,33	0,49	0,70	1,46	0,58	0,82	0,38	0,33	0,36	0,63
p		≤ 0,01		≤ 0,1		≤ 0,05		n.s.		n.s.	

Resorption freien Wassers (T_{H_2O}) vor und nach temporärer Nierenischämie.
Gruppe A : Infusion von NaCl 0,9 % , Gruppe B : Infusion von 50 ng · min^{-1} · kg^{-1} PGI_2.
Darstellung der Mediane , r = range , n = Anzahl der Versuche , p = statistische Signifikanz.

Abbildung 3.14

Die Freiwasserclearance (C_{H_2O}) wird als Resorption von freiem Wasser (T_{H_2O}) dargestellt (Abb. 3.14).

Die Resorption war postischämisch geringer, wobei dieser Abfall im gesamten Verlauf in der Kontrollgruppe stärker war.

Mit 0,03 (-0,01-0,30) vs. 0,62 (0,38-0,88) ml/min am 1. Tag nach Ischämie ($p \leq 0,01$) und 0,37 (0,23-0,81) vs. 0,70(0,46-1,28) ml/min am 3. Tag nach Ischämie ($p \leq 0,05$), war die Resorption freien Wassers in der Kontrollgruppe signifikant geringer. Am Versuchsende wurde der Ausgangswert von 0,83 (0,38-1,60) ml/min fast wieder erreicht.

Wird T_{H_2O} auf die GFR (Kreatininclearance) bezogen, ergibt sich folgendes Bild (Abb. 3.15):

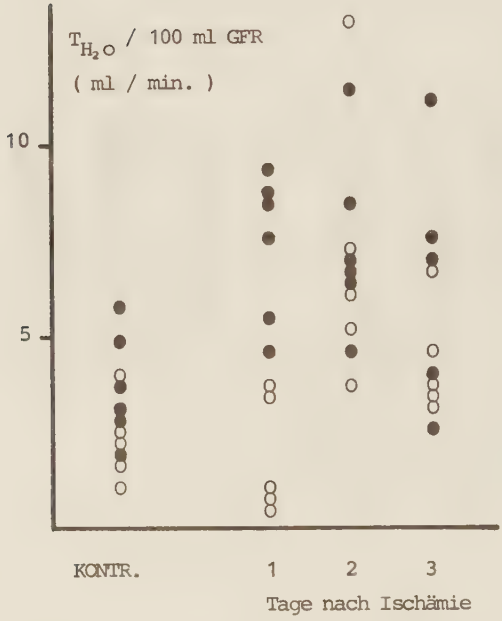


Abb. 3.15: Resorption freien Wassers bezogen auf die Kreatininclearance (T_{H_2O}/100 ml GFR) an den ersten drei postischämischen Tagen.
O Kontrollgruppe
● PG I_2-Gruppe (ZK 36 374)

Während die T_{H_2O}/100 ml GFR in der Kontrollgruppe am ersten postischämischen Tag um 68 % vermindert ist, ist sie in der PG I_2-Gruppe um 107 % signifikant gesteigert ($p \leq 0,05$).

An den Folgetagen ist dieser deutliche Unterschied nicht mehr zu beoachten.

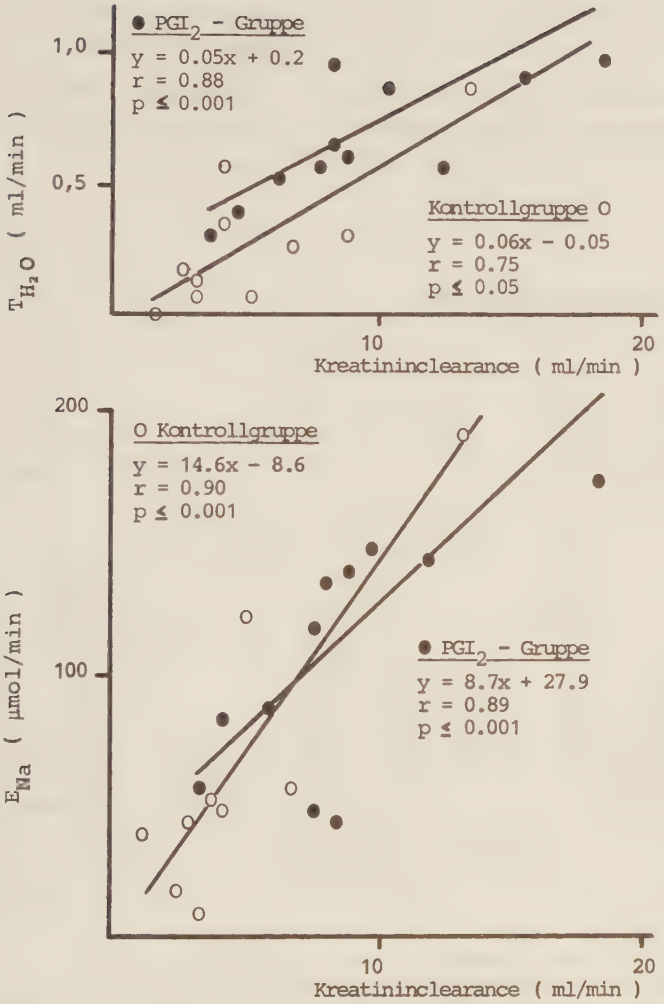
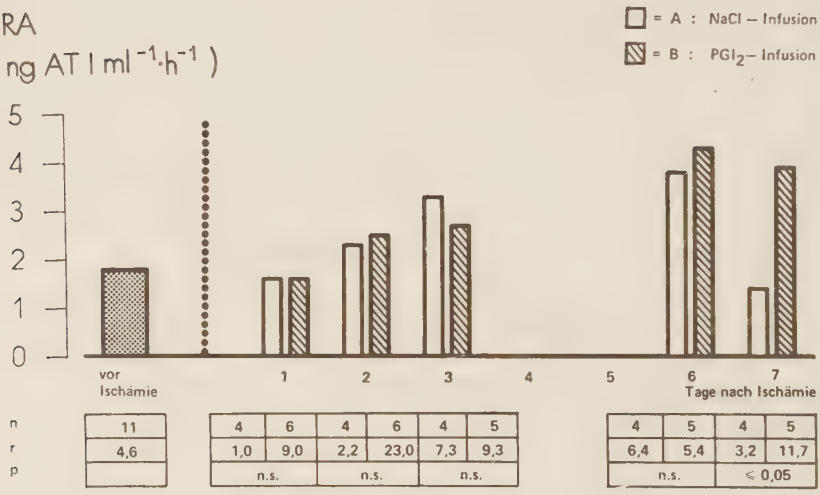


Abb. 3.16 Beziehung zwischen Kreatininclearance und Resorption freien Wassers (T_{H_2O}) sowie zwischen Kreatininclearance und Natriumexkretion (E_{Na}). Angegeben sind die Werte des ersten und zweiten postischämischen Tages.

Wie Abbildung 3.16 zeigt, besteht an den ersten beiden Tagen nach Ischämie sowohl für die Kontrollgruppe als auch für die PG I_2-Gruppe eine positive Korrelation zwischen der Kreatininclearance und der Resorption von freiem Wasser (r=0,88, $p \leq 0{,}001$ für PG I_2, r=0,75, $p \leq 0{,}05$ für die Kontrolle).

Ebenso besteht eine positive Korrelation zwischen der Kreatininclearance und der Natriumexkretion (r=0,90 und 0,89, $p \leq 0{,}001$).

3.10. Plasmareninaktivität



n	11	4	6	4	6	4	5	4	5	4	5
r	4,6	1,0	9,0	2,2	23,0	7,3	9,3	6,4	5,4	3,2	11,7
p		n.s.		n.s.		n.s.		n.s.		≤ 0,05	

Plasmareninaktivität (PRA) vor und nach temporärer Nierenischämie.
Gruppe A : Infusion von NaCl 0,9 % , Gruppe B : Infusion von 50 ng · min^{-1} · kg^{-1} PGI_2.
Darstellung der Mediane , r = range , n = Anzahl der Versuche , p = statistische Signifikanz.

Abbildung 3.17

Die Plasmareninaktivität stieg im postischämischen Verlauf in beiden Gruppen an.

Bei einem Ausgangswert von 1,8 (0,7-4,7) ng·AT I·ml^{-1}·h^{-1} lag der Wert am 6. Tag nach Ischämie in der Kontrollgruppe bei 3,8 (0,9-7,3) ng·AT I·ml^{-1}·h^{-1}, in der PG I_2-Gruppe bei 4,3 (2,4-7,8) ng·AT I·ml^{-1}·h^{-1}.

Am 7. Tag nach Ischämie war die PRA mit 3,9 vs. 1,4 ng·AT I·ml^{-1}·h^{-1} in der PG I_2Gruppe signifikant höher ($p \leq 0,05$).

Abbildung 3.18 stellt die Einzelwerte der PRA nach 3-stündiger Klemmung dar.

Abb. 3.18 Plasmareninaktivität nach Ende der dreistündigen Nierenischämie. O = NaCl 0,9% Infusion, ● = PGI_2-Infusion. Die angegebenen Kontrollwerte stammen zum Teil aus anderen Versuchsreihen.

Unmittelbar nach Beendigung der Klemmung war die PRA auf das 10-fache des Ausgangswertes gestiegen. Bereits nach 24 Stunden war sie wieder auf das Ausgangsniveau abgesunken.

3.11. Prostaglandin- und Thromboxanexkretion

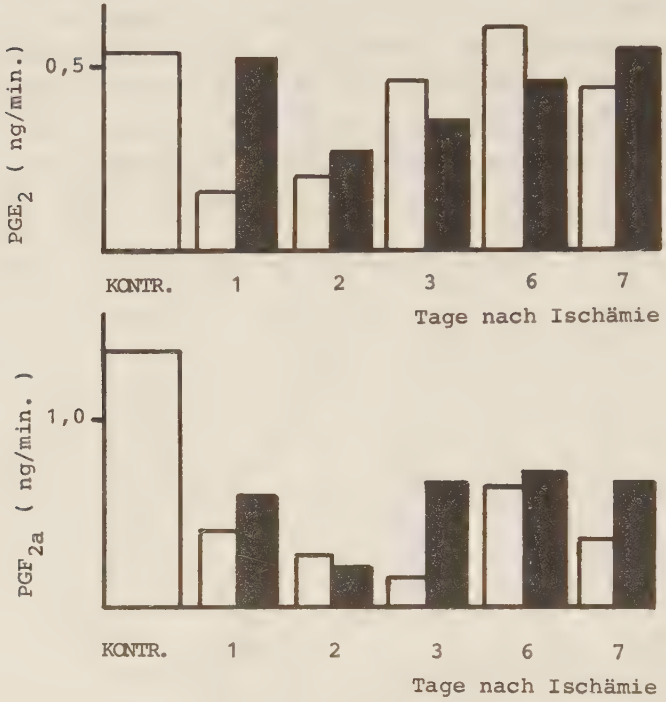


Abb. 3.19 Exkretionen der Prostaglandine E_2 und F_{2a} vor und nach temporärer Nierenischämie. O Gruppe A: Infusion von NaCl 0,9%, ● Gruppe B: Infusion von 50 $ng \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$ PGI_2. Darstellung der Mediane.

Bei einer Exkretion von 0,53 (0,13-1,35) ng/min vor Ischämie bestand nur am 1. Tag nach Ischämie ein deutlicher Unterschied in der PG E_2-Exkretion.

Hier war die Exkretion mit 0,51 (0,14-1,69) vs. 0,16 (0,11-3,61) ng/min in der PG I_2-Gruppe höher.

Am 7. Tag nach Ischämie war die Exkretion in beiden Gruppen im Bereich der Ausgangswerte.

Die Exkretion von PG $F_{2\alpha}$ fiel bei einem Ausgangswert von 1,38 (0,41-2,60) ng/min auf minimal 0,16 (0,08-0,93) ng/min in der Kontrollgruppe (Tag 3), und auf 0,21 (0,15-1,23) ng/min in der PG I_2-Gruppe (Tag 2) ab.

Signifikante Unterschiede bestanden nicht. Am 7. Tag nach Ischämie lagen die Exkretionen mit 0,32 und 0,64 ng/min weiter unter den Kontrollwerten (Abb. 3.19).

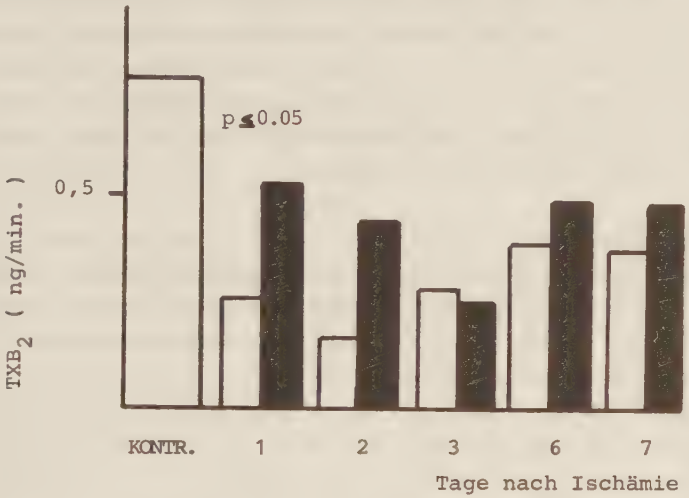


Abb. 3.2o Exkretion von Thromboxan B_2 vor und nach temporärer Nierenischämie. O Gruppe A: Infusion von NaCl 0,9%, ● Gruppe B: Infusion von 50 $ng \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$ PGI_2. Darstellung der Mediane.

Bei einem Ausgangswert von 0,88 (0,16-1,75) ng/min kam es in beiden Gruppen postischämisch zu einem Abfall der Thromboxanexkretion. Die Ausgangswerte wurden bis zum 7. postischämischen Tag nicht erreicht.

Am 1. Tag nach Ischämie war die Thromboxanexkretion in der PG I_2-Gruppe mit 0,59 (0,23-0,83) vs. 0,29 (0,05-0,56) ng/min signifikant höher ($p \leq 0,05$).

4. DISKUSSION

4.1. Charakteristik des erzeugten Nierenversagens

Besonders die umfangreichen Untersuchungen von WILLIAMS zur postischämischen Nierenfunktion des Hundes haben gezeigt, daß beim anaesthesierten Hund Klemmzeiten zwischen 60 und 90 Minuten in über 50 % der Fälle ein schweres akutes Nierenversagen erzeugen (141). Diese Einteilung beruht auf Messungen, die 18 Stunden nach renaler Ischämie durchgeführt wurden. Von einem schweren ANV wird hier bei einer Einschränkung der GFR (Inulinclearance) um durchschnittlich 81 % gesprochen. Einen postischämischen Abfall der GFR um durchschnittlich 33 % bezeichnet WILLIAMS als leichtes ANV.

Dies wird auch von anderen Untersuchern bestätigt. Nach 1,5 bis 2-stündiger Unterbrechung der Nierendurchblutung wurden nach 24 Stunden GFR-Einschränkungen zwischen 87 % und 76 % gemessen (106, 9, 1, 110, 133). Die Hunde waren allerdings nicht immer einseitig nephrektomiert.

In unseren Experimenten wurde das akute Nierenversagen durch temporäre Ischämie von 180 Minuten ausgelöst. Die Ischämie liegt damit höher als in den Versuchen mit anaesthesierten Hunden, wo Klemmzeiten bis zu 2 Stunden einen ähnlichen und zum Teil schwereren Verlauf des ANV erzeugen (106, 9, 1, 14, 141, 110, 69). Dies kann ein Hinweis dafür sein, daß die Niere des wachen Hundes widerstandsfähiger ist und die Narkose in den bisher durchgeführten Experimenten einen nicht unwesentlichen Einfluß auf den postischämischen Verlauf hatte. Andererseits machen die unterschiedlichen Ischämiezeiten und Beobachtungszeiträume eine vergleichende Betrachtung schwieriger.

Im folgenden soll die endogene Kreatininclearance als Maß für die GFR angesehen werden. Beim Hund zeigen Inulinclearance und Kreatininclearance eine gute Übereinstimmung (60). In den hier vorliegenden Untersuchungen wurden die Ergebnisse durch die ^{51}Cr-EDTA Clearance bestätigt (131).

Durch die dreistündige Klemmung der A. renalis kam es nach 24 Stunden zu einer Einschränkung der endogenen Kreatininclearance zwischen 70 % (PG I_2-Gruppe) und 90 % (Kontrollgruppe).

Die Plasma-Kreatininkonzentrationen stiegen auf Maximalwerte zwischen 180 µmol/l und 250 µmol/l. Die wenigen Vergleichswerte anderer Untersucher bei einseitig nephrektomierten Hunden liegen bei den oben erwähnten Klemmzeiten höher (69, 110, 133). Allerdings wurden Mischlingshunde mit einem höheren Körpergewicht in den Versuch genommen.

Bei dem dargestellten Grad der Nierenfunktionseinschränkung kann daher das in unseren Versuchen erzeugte akute Nierenversagen analog der Einteilung von WILLIAMS als schwer bezeichnet werden.

Neben einer Erhöhung von Plasma-Kreatinin und -Harnstoff sind weitere Parameter hinweisend für das Vorliegen eines akuten Nierenversagens.

Charakteristisch sind vor allen Dingen eine niedrige Urin-Osmolalität und eine Erhöhung der fraktionellen Natriumexkretion, FE_{Na} (26, 27, 79).

Damit übereinstimmend kam es in beiden untersuchten Gruppen 24 Stunden nach Klemmung zu einem Abfall der Urin-Osmolalität. Die fraktionelle Natriumexkretion war nach dem gleichen Zeitraum in beiden Gruppen praktisch gleich stark angestiegen.

Ein weiteres klinisches Charakteristikum des ANV ist die in vielen Fällen auftretende Oligurie. Bei unseren Versuchen kam es zu einer maximalen Einschränkung des Urinflusses um 61 % (Kontrollgruppe). An den Folgetagen blieb er in beiden Gruppen um 40 % vermindert. Damit nahm das ANV einen nichtoligurischen Verlauf, eine Beobachtung, die sowohl klinisch gemacht (2), als auch im experimentellen ischämischen Modell von anderen Autoren beschrieben wurde (3, 38).

Mit der dreistündigen Unterbrechung der Nierendurchblutung beim wachen Hund konnte somit eine in einigen Punkten dem menschlichen ANV ähnliche, mit anderen Klemmodellen vergleichbare akute Nierenfunktionseinschränkung erzeugt werden.

4.2. Einflußmöglichkeiten des Prostazyklin-Analogs auf die postischämische Nierenfunktion

Bei unseren Versuchen konnte durch eine Dauerinfusion des Prostazyklinderivats ZK 36 374 ein günstigerer postischämischer Verlauf des ANV erreicht werden.

Als Beurteilungskriterien dienten:

- ein signifikant geringerer Anstieg der Retentionswerte Harnstoff und Kreatinin im Plasma (s. Abb. 3.2 und 3.3)

- eine signifikant geringere Einschränkung der Kreatininclearance an allen Beobachtungstagen (s. Abb. 3.4)

- eine signifikant geringere Urin-Osmolalität in der Kontrollgruppe am ersten und zweiten postischämischen Tag (s. Abb. 3.8)

- eine in der Kontrollgruppe signifikant geringere Natriumexkretion am ersten postischämischen Tag (s. Abb. 3.9)

- eine signifikant geringere Erhöhung der fraktionellen Natriumexkretion am zweiten und dritten postischämischen Tag in der Prostazyklingruppe (s. Abb. 3.12)

- und schließlich eine signifikant stärkere Einschränkung der osmotischen Clearance am ersten Tag (s. Abb. 3.13) sowie der Resorption freien Wassers (T_{H_2O}) an den ersten drei Tagen nach Ischämie in der Kontrollgruppe (s. Abb. 3.14).

Zu den bedeutendsten Wirkungen des Prostazyklin gehören die Erzeugung

- einer starken Vasodilatation
- eine ausgeprägte Thrombozytenaggregationshemmung
- und ein zytoprotektiver Effekt (81).

Unter Berücksichtigung dieser Prostazyklinwirkungen soll nun auf die möglichen Ursachen des günstigeren Verlaufs des ANV in der mit dem Prostazyklin-Analog ZK 36 374 infundierten Gruppe näher eingegangen werden.

4.2.1. Vaskuläre Effekte

Die von STANKE gleichzeitig durchgeführten Messungen zur renalen Hämodynamik (131) konnten ein unterschiedliches Verhalten der renalen Durchblutung sowie des renalen Widerstandes im ANV zeigen. Während der renale Widerstand in der Kontrollgruppe um 200 % anstieg, fiel er in der mit ZK 36 374 infundierten Gruppe postischämisch um 31 % ab. Hier wird eine ausgeprägte Vasodilatation erkennbar.

In den vorliegenden Untersuchungen ergeben sich bei der Betrachtung der Plasmareninaktivität Hinweise für unmittelbar nach Aufhebung der Klemmung bestehende vasokonstriktorische Impulse.

Direkt nach Klemmung war die Plasma-Reninaktivität auf das durchschnittlich 10-fache des Ausgangswertes gestiegen. Bereits 24 Stunden nach Ischämie sind die Reninwerte wieder auf ihr Ausgangsniveau gesunken (s. Abb. 3.18). Es bestanden keine Unterschiede zur Kontrollgruppe. Selbst unter dem Renin-suppremierenden Effekt einer salzreichen Diät kam es zu diesem Anstieg.

Untersuchungen von JACKSON hatten ein ähnliches Ergebnis (56). Durch 10-minütige Konstriktion der A. renalis beim wa-

chen Hund kam es unmittelbar danach zu einer Steigerung der Plasma-Reninaktivität auf das 3-fache. Der in unseren Versuchen stärkere Anstieg kann auf die längere Klemmdauer zurückgeführt werden.

Weiterhin besteht eine enge Verbindung zwischen dem Renin-Angiotensin System der Niere und den renalen Prostaglandinen (103, 139, 34, 140).

Die von JACKSON gleichzeitig gemessene Konzentration von 6-keto $PGF_{1\alpha}$, dem Abbauprodukt des Prostazyklin, im Nierenvenenblut stieg in dem oben beschriebenen Versuch um 132 %. Dabei konnte eine signifikante Korrelation zwischen Prostazyklin-Biosynthese und Renin-Freisetzung gezeigt werden (56).

Erhöhte Freisetzungen von TX A_2 im akuten Nierenversagen wurden von MORRISON nach Ureter-Obstruktion und von BENABE im Glycerol-induzierten ANV gemessen (82, 8).

Im Gegensatz dazu konnte in unseren Versuchen durch indirekte Messung kein Hinweis für eine postischämisch erhöhte Syntheserate der Prostaglandine E_2, $F_{2\alpha}$ und TX A_2 gefunden werden.

Die Urinexkretionen von PG E_2, $F_{2\alpha}$ und TX B_2 waren in beiden Gruppen postischämisch vermindert (s. Abb. 3.19 und 3.20), der Abfall in der Kontrollgruppe am ersten Tag nach Ischämie war dabei stärker.

Auch beim akuten Nierenversagen des Menschen fand FUNAKI eine stark herabgesetzte Exkretionsrate von PG E_2, die dann mit Einsetzen der Diurese wieder anstieg. Einheitliche Veränderungen der TX B_2-Exkretion wurden nicht beobachtet (35).

Wenn auch die unterschiedlichen Prostaglandin-Exkretionsraten am ersten postischämischen Tag hauptsächlich diuresebedingt sein dürften, sind andere Erklärungen ebenfalls denkbar.

Die geringere Exkretionsrate der Kontrollgruppe könnte auf eine geringere Syntheseleistung der ischämischen Niere hinweisen. Die gegenüber der Kontrollgruppe signifikant höhere TX B_2-Ausscheidung der mit dem Prostazyklin-Analog infundierten Tiere am ersten Tag nach Ischämie könnte als Gegenregulation gedeutet werden.

Wenn auch die Thrombozytenaggregation beim ischämischen akuten Nierenversagen nach aktuellem Kenntnisstand keinen wesentlichen pathophysiologischen Faktor darstellt (52), so kann doch eine Beeinflussung durch Prostazykline vermutet werden. Gerade beim Klemmodell des ANV mit konsekutiven Endothelschäden könnte Prostazyklin als potenter Thrombozytenaggregationshemmer die Fließeigenschaften des Blutes in der frühen postischämischen Phase günstig beeinflussen. Eine schnelle Wiederdurchblutung würde hierdurch unterstützt werden.

Die Infusion von PG I_2 führte bei normaler Nierenfunktion zu einer Vasodilatation und zu einer Steigerung des renalen Blutflusses (11, 50, 138, 34, 36, 56).

Prostaglandine antagonisieren den konstriktorischen Effekt des Renin-Angiotensinsystems (113, 99).

Auch mag der im Gefäßsystem und in den Thrombozyten bestehende Gleichgewichtszustand zwischen PG I_2 und TX A_2 durch die exogene Zufuhr von PG I_2 zugunsten der vasodilatatorischen Komponente verschoben werden.

Bei den von uns durchgeführten Versuchen könnte die Prostazyklininfusion ein durch ischämische Zellschädigung bedingtes Defizit an endogenen Prostaglandinen ausgeglichen und eine in der Frühphase des ANV bestehende Vasokonstriktion abgeschwächt haben.

Ein Anstieg der Bildungsrate vasodilatatorisch wirkender Prostaglandine wurde von uns nicht gemessen.

Prostazyklin könnte die Nierenfunktion schützen, indem es den renalen Blutfluß aufrechterhält. Der in der Prostazyklingruppe wie beschrieben schon am ersten Tag signifikant bessere RBF und der geringere Nierengefäßwiderstand (131) sind Hinweise für diese Annahme.

Auffällig hierbei ist, daß der renale Blutfluß am ersten postischämischen Tag durch die Infusion des Prostazyklin-Analogs über den Ausgangswert hinaus gesteigert werden konnte, die GFR dabei aber um 70 % vermindert blieb. Eine derartige Diskrepanz zwischen einer stark verminderten GFR und einem weniger eingeschränkten oder wiederhergestellten RBF wurde im ANV des Hundes auch von anderen Autoren beobachtet (141, 1, 9, 106, 110, 133).

Wenn daher auch durch Verbesserung der renalen Perfusion allein bisher keine Erhöhung der Filtrationsleistung beim ANV erzielt wurde (102), so kann doch angenommen werden, daß die schnelle Wiederherstellung der Nierendurchblutung die Voraussetzung für die Regeneration einer ischämisch geschädigten Tubuluszelle ist.

Die Ergebnisse der hier vorliegenden Untersuchungen weisen darauf hin, daß gerade im Bereich der Tubulusfunktion durch die Infusion des Prostazyklin-Analogs ZK 36 374 Verbesserungen erzielt wurden, die den günstigeren postischämischen Verlauf dieser Gruppe erklären könnten.

4.2.1. Tubuläre Effekte

Die Resorption von Natrium und die Harnkonzentrierung gehören neben anderen zu den wesentlichen Tubulusfunktionen. Dabei sind renaler Elektrolyt- und Wassertransport miteinander gekoppelt.

Zunächst soll auf den Verlauf der Natriumexkretion (E_{Na}) näher eingegangen werden. In der vorliegenden Studie war E_{Na}

in der Kontrollgruppe mit 79 % gegenüber 21 % in der PG I_2-Gruppe am ersten Tag nach Ischämie wesentlich stärker eingeschränkt. Eine Verminderung der Natriumexkretion wurde auch von anderen Autoren im akuten Nierenversagen des Hundes beschrieben, dabei war es zu Einschränkungen der Exkretionsraten zwischen 75 % und 38 % gekommen (106, 1, 141).

Zur Klärung der Frage, ob hier eine spezifische Prostazyklinwirkung vorliegt, muß auf Versuchsergebnisse bei normaler Nierenfunktion zurückgegriffen werden.

Beim wachen und anaesthesierten Hund führte eine exogene Zufuhr von Prostazyklin zu einer Steigerung der Natriumexkretion. Diese war meist mit einer Vasodilatation und Erhöhung des RBF verbunden (24, 44, 36, 47, 58).

WATSON konnte zeigen, daß die Infusion von Prostazyklin in der von uns gewählten Dosierung bei salzreich ernährten Hunden die Natriumexkretion um 48 % steigert (138).

Es wird jedoch kontrovers diskutiert, ob die Natriumexkretionssteigerung rein durchblutungsbedingt ist, oder ob Prostazyklin einen direkten, die Natriumrückresorption hemmenden Effekt an der Tubuluszelle hat.

GULLNER nahm beim Hund eine direkte Wirkung des PG I_2 auf den proximalen und distalen Tubulus an (40), während andere die Natriurese als Effekt eines verbesserten RBF ansehen (24, 44, 36, 47, 58, 50).

Zwischen der Natriumexkretion und der Kreatininclearance besteht in unseren Versuchen an den ersten beiden postischämischen Tagen eine signifikant positive Korrelation ($r = 0,89$ und $0,90$, siehe Abb. 3.16). Im Bereich einer stark reduzierten Kreatininclearance werden keine Gruppenunterschiede deutlich. Gleichzeitig ist in der Prostazyklingruppe der RBF am ersten postischämischen Tag höher als vor Ischämie.

Es soll daher angenommen werden, daß die höhere Natriumex-

kretion der PG I_2-Gruppe auch in der vorliegenden Studie hauptsächlich ein Ausdruck der gleichzeitig bestehenden besseren Nierenfunktion ist.

Die gleichzeitig in der PG I_2-Gruppe geringer eingeschränkte Harnstoffexkretion weist zusammen mit der Natriumexkretion auf eine insgesamt erhöhte Exkretion osmotisch wirksamer Teilchen hin, was durch die ebenfalls höhere osmotische Clearance in der Prostazyklingruppe bestätigt wird.

In diesem Zusammenhang bemerkenswert sind Hinweise dafür, daß eine gesteigerte Exkretion von löslichen Teilchen einer Tubulusobstruktion vorbeugen und damit den Ausgang des ANV mildern kann, indem sie einen hohen intratubulären Fluß erzeugt (52). Einschränkend muß bemerkt werden, daß nicht entschieden werden kann, ob die erhöhten Exkretionsraten die Folge einer besseren Nierenfunktion sind oder ob sie an dieser Verbesserung ursächlich beteiligt waren.

Durch Berechnung der fraktionellen Natriumexkretion und der Freiwasserclearance läßt sich die Resorptionsleistung und die Harnkonzentrierungsfähigkeit der Niere beurteilen. Gerade bei stark variierenden glomerulären Filtrationsraten ist die Berechnung der fraktionellen Natriumexkretion hilfreich, da hier die ausgeschiedene auf die filtrierte Natriummenge bezogen, die GFR also mitberücksichtigt wird.

Eine Erhöhung der FE_{Na} kann somit ein Hinweis für reduzierte tubuläre Transportprozesse sein und ist, wie beschrieben, charakterisitsch für ein akutes Nierenversagen (26, 27).

Am ersten postischämischen Tag kam es bei unseren Versuchen in beiden Gruppen zu einer etwa gleich großen Erhöhung der FE_{Na}. Bei unterschiedlicher Kreatininclearance ging am ersten Tag der gleiche Anteil des filtrierten Natriums verloren. An den Folgetagen kam es dann aber zu einem abweichenden Verhalten. Die mit dem Prostazyklin-Analog infundierten Tiere hatten an diesen Versuchstagen eine signifikant geringere Er-

höhung der FE_{Na}, am Versuchsende war diese unter den Ausgangswert gesunken.

Im Gegensatz zur Prostazyklinwirkung an der gesunden Niere, wo es übereinstimmend mit der Natriumexkretionssteigerung auch zu einer Erhöhung von FE_{Na} kam (11), wurde in der vorliegenden Studie im postischämischen Verlauf durch das Prostazyklin-Analog eine Resorptionsverbesserung erreicht.

Es gibt Hinweise dafür, daß die erhaltene Resorption ihrerseits zu einer Verbesserung der Nierenfunktion beigetragen haben könnte. Nach THURAU kommt es durch die ischämische Schädigung des proximalen Tubulus zu einer Verminderung des Salztransports und dadurch zu einer Erhöhung der Chlorid-Konzentration an der macula densa des distalen Tubulus. Über den tubuluglomerulären Feedback würde es zu einer Vasokonstriktion und Verminderung der GFR kommen (136). Es konnte außerdem gezeigt werden, daß für eine normale Funktion dieses Feedback-Mechanismus die Anwesenheit von Prostazyklin oder PG E_2 erforderlich ist (114, 115).

Eine in den Versuchsgruppen postischämisch voneinander abweichende Tubulusfunktion wird auch bei Betrachtung der Freiwasserclearance, hier dargestellt als Resorption von freiem Wasser (T_{H_2O}), deutlich.

Die Resorption von freiem Wasser war am ersten postischämischen Tag in der Kontrollgruppe um 96 % vermindert, in der PG I_2-Gruppe betrug der Abfall nur 25 %. Es besteht bei beiden Gruppen eine Beziehung zur Kreatininclearance (s. Abb. 3.16), die Werte für T_{H_2O} scheinen aber bei vergleichsweise gleich stark eingeschränkter Kreatininclearance in der PG I_2-Gruppe jeweils höher zu liegen. Bei Bezug von T_{H_2O} auf $C_{Kreatinin}$ (s. Abb. 3.15) wird diese Annahme jedenfalls für den ersten postischämischen Tag bestätigt, so daß es sich hier um Unterschiede im tubulären Bereich zu handeln scheint. An der gesunden Hundeniere dagegen hatte eine Prostazyklininfusion keinen Einfluß auf die Freiwasserclearance (138, 44, 36).

Auch ADAMS fand beim Hund im akuten Nierenversagen die T_{H_2O} um 84 % reduziert (1). Dies ist Ausdruck eines Konzentrierungsdefektes der Niere, der auch von anderen Autoren als typische Folge des postischämischen akuten Nierenversagens in der frühen Phase beschrieben wurde (72, 38, 44). Als Ursache dafür wird von BOHLE und von KARLBERG die ischämische Schädigung des Tubulusepithel angenommen (10, 59).

Mit der Betrachtung der FE_{Na} und der T_{H_2O} sollte gezeigt werden, daß die Infusion des Prostazyklin-Analog ZK 36 374 zu einer besseren postischämischen Tubulusfunktion dieser Gruppe geführt hat, welche nicht ohne weiteres mit den Prostazyklinwirkungen auf die gesunde Niere erklärt werden kann.

Vielmehr kann vermutet werden, daß Prostazyklin eine Abschwächung der ischämischen Zellschädigung bewirkt hat, was dann durch eine bessere Funktion zum Ausdruck gekommen ist. Unterstützt wird diese These durch die folgenden Versuchsergebnisse.

Ein "zytoprotektiver" Effekt des Prostazyklin wurde im ischämischen ANV des Hundes auch von CASEY nachgewiesen. Nach einstündiger Klemmung der Nierenarterie wurde PG I_2 eine Stunde lang infundiert. Anschließende histologische Untersuchungen konnten eine deutliche Verminderung der Schäden im Bereich des proximalen Tubulus zeigen (14). MUNDY erreichte durch Prostazyklin eine Besserung der Nierenfunktion nach renaler Autotransplantation (85). Bei der Ratte wurde sowohl ein günstigerer postischämischer Verlauf (53, 54) als auch eine gleichzeitige Verminderung histologischer Schäden beobachtet (7).

SCHRIER sieht in einer gestörten mitochondrialen Sauerstoffaufnahme und einer Erhöhung der Zytosol-Kalzium-Konzentration wichtige pathogenetische Faktoren des ischämischen ANV auf zellulärer Ebene (117).

Durch Infusion von PG E_2 vor Erzeugung der renalen Ischämie konnte MANDAL einen günstigeren Verlauf des ANV erreichen. Seine gleichzeitig erhobenen elektronenmikroskopischen Befunde wiesen auf eine verminderte Zytosol-Kalziumkonzentration hin (70). Inwieweit in der hier vorliegenden Studie das Prostazyklin-Analog Einfluß auf diese Faktoren genommen hat, muß offenbleiben.

Auch bei ischämischer Schädigung anderer Organe konnte ein zytoprotektiver Effekt des Prostazyklin gezeigt werden.

Bei der Katze erhöhte Prostazyklin die Widerstandsfähigkeit des Gehirns gegenüber hypoxischen Zuständen (89).

SCHRÖR konnte einen protektiven Effekt von PG I_2 beim experimentellen Myokardinfarkt zeigen (118). Als Ursache dafür wurde eine Stabilisierung von Zellmembranen angesehen (120). Diese Wirkungen des Prostazyklins haben auch Anlaß zum klinischen Einsatz gegeben. EDHAG konnte in einem vorläufigen Bericht einen positiven Effekt auf den Herzinfarktverlauf der mit PG I_2 behandelten Patienten mitteilen (25).

In der hier vorliegenden Studie scheint der durch die Infusion des Prostazyklin-Analog ZK 36 374 erzielte günstigere Verlauf des postischämischen ANV, welcher bis zum 7. Tag nach Ischämie zu beobachten war, zusammenfassend hauptsächlich auf folgende PG I_2-Wirkungen zurückzuführen zu sein.

Die durch Prostazyklin hervorgerufene Vasodilatation könnte in der Frühphase des ANV vorherrschende vasokonstriktorische Impulse der Niere antagonisieren und damit die Erhaltung des renalen Blutflusses sicherstellen.

Die zytoprotektive Eigenschaft des Prostazyklin würde die ischämische Zellschädigung abschwächen. Dadurch wird die Niere vor einem Zusammenbruch der tubulären Transportprozesse

geschützt, der seinerseits wie ausgeführt zu einer Verringerung der GFR führen kann. Durch Verminderung der ischämisch geschädigten Zellen und durch die Erzeugung eines hohen intratubulären Flusses könnte auch einer Tubulusobstruktion durch nekrotische Zellreste entgegengewirkt werden.

Inwieweit der klinische Einsatz von Prostazyklin und seiner Derivate in Situationen nützlich sein kann, in denen die Nierendurchblutung zeitweise unterbrochen ist, sollte durch weitere Untersuchungen geklärt werden.

5. ZUSAMMENFASSUNG

An wachen, chronisch instrumentierten Beagle-Hündinnen wurde der Einfluß einer Dauerinfusion des Prostazyklin-Analog ZK 36 374 auf den Verlauf eines ischämischen akuten Nierenversagens untersucht. Bestimmt wurden die renalen Filtrations- und Exkretionsparameter, die Plasmareninaktivität und die Exkretion von Prostaglandin E_2, $F_{2\alpha}$ und Thromboxan B_2.

Sechs Wochen nach rechtsseitiger Nephrektomie wurden um die linke Nierenarterie ein elektromagnetischer Flußmeßkopf sowie eine pneumatische Manschette zu kontrollierten Kompressionen der Nierenarterie implantiert. Die Tiere wurden salzreich (18 mmol $Na^+ \cdot kg^{-1} \cdot Tag^{-1}$) ernährt und in Stoffwechselkäfigen bilanziert.

Ein experimentelles Nierenversagen wurde durch temporäre Ischämie (180 min) durch Aufblasen der Ballonmanschette beim wachen Tier erzeugt. Anschließend erhielt die Versuchsgruppe (n=6) eine siebentägige intraaortale Dauerinfusion mit 50 $ng \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$ ZK 36 374 (Prostazyklin-Analog). Einer Kontrollgruppe (n=5) wurde 0,9 % NaCl infundiert.

Durch die Infusion des Prostazyklin-Analogs konnte ein günstigerer postischämischer Verlauf des akuten Nierenversagens erreicht werden.

Die endogene Kreatininclearance war bis zum 7. Versuchstag in der Prostazyklin-Gruppe signifikant höher. Es kam zu einem deutlich geringeren Anstieg der Retentionswerte Harnstoff und Kreatinin. Mit einer durchschnittlichen Einschränkung des Urinflusses um 40 % nahm das Nierenversagen einen nicht-oligurischen Verlauf.

In der Prostazyklin-Gruppe war die Resorption von freiem Wasser (T_{H_2O}) mit 25 % gegenüber 96 % signifikant geringer eingeschränkt. Die fraktionelle Natriumexkretion (FE_{Na}) war

deutlich niedriger. Dies sind Hinweise für eine bessere Tubulusfunktion. Die Plasma-Renin-Aktivität stieg unmittelbar nach Ischämie in beiden Gruppen auf das 10-fache des Ausgangswertes, der weitere Verlauf war unauffällig. Die Exkretionsraten von PG E_2, PG $F_{2\alpha}$ und Thromboxan B_2 fielen postischämisch ab, ohne daß deutliche Unterschiede in den beiden Gruppen erkennbar wurden.

6. LITERATURVERZEICHNIS

1. ADAMS, P., F.F. Adams, P.D. Bell, L.G. Navar.
   Impaires renal blood flow autoregulation in ischemic acute renal failure.
   Kidney Int. 18 (1980), 68

2. ANDERSON, R.J., S.L. Linas, A.S. Berns, W.L. Henrich, T.R. Miller, P.A. Gabow, R.W. Schrier.
   Nonoliguric acute renal failure.
   N. Engl. J. Med. 296 (1977), 1134

3. ANDERSON, R.J., J.A. Gordon, J. Kim, L.M. Peterson, P.A. Gross.
   Renal concentration defect following nonoliguric acute renal failure in the rat.
   Kidney Int. 21 (4) (1982), 583

4. ARENDSHORST, W.J., W.F. Finn, L.W. Gottschalk.
   Pathogenesis of acute renal failure following renal ischemia in the rat.
   Circ. Res. 37 (1975), 558

5. ARMSTRONG, J.M., N. Lattimers, S. Moncada, J.R. Vane.
   Comparison of the vasodepressor effects of prostacyclin and 6-oxo-prostaglandin F_1 with those of prostaglandin E_2 in rats and rabbits.
   Br. J. Pharmacol. 62 (1978), 125

6. BARNES, J.C., R.W. Osgood, H.J. Reineck, J.H. Stein.
   Glomerular alterations in an ischemic model of acute renal failure.
   Lab. Invest. 45, 4 (1981), 378

7. BARNES, J.L., Lifschitz.
   Prostaglandin J_2 attenuates ischemic acute renal failure in the rat.
   IX. International Congress of Nephrology, Los Angeles, (1984), 320 A

8. BENABE, J.E., S. Klahr, M.K. Hoffman, A.R. Morrison.
   Production of thromboxane A_2 by the kidney in glycerol induced acute renal failure in the rabbit.
   Prostaglandins 19 (1980), 333

9. BEST, J., J.P. Lavender, S. Russel, T. Sherwood.
   Preservation of normal cortical vasculature in ischemic renal failure in the dog.
   Nephron 16 (1976), 188

10. BOHLE, A., J. Jahnecke, D. Meyer, G.E. Schubert.
    Morphology of acute renal failure: comparative data from biopsy and autopsy.
    Kidney Int. 10 (1976), S. 9

11. BOLGER, P.M.
Renal actions of prostacyclin.
Nature 271 (1978), 467

12. BURKE, T.J., R.E. Cronin, K.L. Duchin, et al.
Ischemia and tubule obstruction during renal failure in dogs: Mannitol in protection.
Am. J. Physiol. 238 (1980), F 305

13. BYWATERS, E.G.L., J.H. Dible.
The renal lesions in traumatic anuria.
J. Pathol. Bacteriol. 54 (1942), 111

14. CASEY, K.F., G.W. Machiedo, M.J. Lyons, G.J. Slotman, R.T. Novac.
Alteration of postischemic renal pathology by prostaglandin infusion.
J. Surg. Res. 29,1 (1980), 1

15. CONGER, J.D.
Renal hemodynamics in acute renal failure.
Ann. Rev. Physiol. 42 (1980), 603

16. COX, J.W., R.W. Baehler, H. Sharma, T.O'Dorisio, R.W. Osgood, J.H. Stein, T.F. Ferris.
Studies on the mechanism of oliguria in a model of unilateral acute renal failure.
J. Clin. Invest. 53 (1974), 1546

17. CRONIN, R.E., A. McCool, A. De Torrente, K.M. McDonald, R.W. Schrier.
Norepinephrine induced acute renal failure: A reversible ischemic model of acute renal failure.
Kidney Int. 14 (1978), 73

18. CRONIN, R.E., A.M. Erickson, A. De Torrente, et al.
Norepinephrine induced acute renal failure.
Kidney Int. 14 (1978), 187

19. CRONIN, R.E., A. De Torrente, P.D. Miller et al.
Pathogenic mechanism in early norepinephrine-induced acute renal failure: functional and histological correlates of protection.
Kidney Int. 14 (1978), 115

20. DEUTSCH, S., R.D. Bastron, E.C. Pierce jr., L.D. Vandman.
The effects of anaesthesia with thiopentone, nitrous oxide narcotics and neuromuscular blocking drugs on renal function in normal man.
Br. J. Anaesth. 41 (1969), 807

21. DONOHOE, J.F., M.A. Venkatachalam, D.B. Bernard, N.G. Levinsky.
Tubular leakage and obstruction in acute ischemic renal failure: Structure-function correlations.
Kidney Int. 13 (1978), 208

22. DRAY, F., B. Charbonnel, J. Maclount.
Radioimmunoassay of protaglandins F_{1a}, E_1, E_2 in human plasma.
Europ. J. Clin. Invest. 5 (1975), 311

23. DUNN, J.L., V.L. Hood.
Prostaglandins and the kidney.
Amer. J. Physiol. 233 (1977), F 169

24. ECHTENKAMP, S.F., J.O. Davis, R.H. Freeman, J.R. Dietz, D. Villatreal.
Effects of prostacyclin on hepatic vasculature and metabolism of renin in conscious dogs.
Am. J. Physiol. 12,4 (1982), H 585

25. EDHAG, O., P. Heuriksson, A. Wennhalm.
Prostacyclin infusion in patients with acute myocardial infarction (preliminary report)
N. Engl. J. Med. 308.17 (1983), 1032

26. ESPINEL, B.H.
The FE_{Na} test. Use in the differential diagnosis of acute renal failure.
Jama 236,6 (1976), 579

27. ESPINEL, C.H., A.W. Gregory.
Differential diagnosis of acute renal failure.
Clinical Nephrology 13,2 (1980), 73

28. FINE, L.g.
Acquired prostaglandin E_2 (medullin) deficiency as the cause of oliguria in acute tubular necrosis.
Isr. J. Med. Sci. 6 (1970), 346

29. FINN, W.F., R.L. Chevalier.
Recovery from postischemic acute renal failure in the rat.
Kidney. Int. 16 (1979), 113

30. FINN, W.F.
Strauss and Welt's diseases of the kidney. Third edition, Volume 1 (Little, Brown and Company: Boston 1979), 167

31. FINN, W.F.
Enhanced recovery from postischemic acute renal failure. Micropuncture studies in the rat.
Circ. Res. 46 (1980), 440

32. FLORES, J., D.R. Di Bona, C.H. Beck, A. Leaf.
Role of cell swelling in ischemic renal damage and the protective effect of hypertonic solute.
J. Clin. Invest. 51 (1972), 118

33. FREGA, N.S., D.R. Di Bona, B. Guertler, A. Leaf.
Ischemic renal injury
Kidney Int. 10 (1976), S 27

34. FRÖHLICH, J.L., G. Fejes-Toth.
Renal prostaglandins
Klin. Wochenschr. 60 (1982), 1155

35. FUNAKI, N., M. Kuroda, J. Sudo, R. Takeda.
Urinary prostaglandins and kallikrein in the course of acute renal failure.
Prostaglandins Leukotrienes and Medicine 9 (1982), 387

36. GERBER, J.G., A.S. Nies, G.C. Friesinger, J.F. Gerkens, R.A. Branch, J.A. Oates.
Effects of PGI_2 on canine renal function and hemodynamics
Prostaglandins 16 (1978), 519

37. v. GIESE, H., T. Klingebiel, E. Mickeler.
Acute renal failure - an integrative discussion of morphologic and functional finding.
Klin. Wochenschr. 60 (1982), 773

38. GORDON, J.A., J. Kim, L. Petersen et al.
Renal concentration defect following non-oliguric acute renal failure.
Kidney Int. 19 (1981), 201

39. GROSS, P.A., R.W. Schrier, R.J. Anderson.
Prostaglandins and water metabolism. A review with emphasis on in vivo studies.
Kidney Int. 19 (1981), 839

40. GULLNER, H.G., K.C. Nocolaou, F.C. Bartter.
Prostacyclin has effects on proximal and distal tubular function in the dog.
Prostaglandins and Medicine 4 (1980), 141

41. HAMBERG, M., B. Samuelsson.
On the metabolism of prostaglandins E_1 and E_2 in man.
J. Biol. Chem. 246 (1971), 6713

42. HANLEY, M.J.
Study of isolated nephron segments in a rabbit model of ischemic acute renal failure.
Am. J. Physiol. 239 (1980), F 17

43. HANLEY, M.J. K. Davidson.
Prior mannitol infusion in a model of ischemic acute renal failure.
Am. J. Physiol. 241 (1981), F 556

44. HASHIMOTO, T.
Effects of prostaglandins E_2, I_2 and F_{2a} on systematic and renal hemodynamics, renal function and renin secretion in anaesthetized dogs.
Jpn. J. Pharmacol. 30,2 (1980), 173

45. HENRICH, W.L., R.J. Anderson, A.S. Berns, K.M. McDonald, P.J. Paulsen, T. Berl, R.W. Schrier.
The role of renal nerves and prostaglandins in control of renal hemodynamics and plasma renin activity during hypotensive hemorrhage in the dog.
J. Clin. Invest. 61 (1978), 744

46. HEYMANN, M.A., A.M. Rudolph, N.H. Silvermann.
Closure of the ductus arteriosus in premature infants by inhibition of prostaglandin synthesis.
N. Engl. J. Med. 295 (1976), 530

47. HILL, T.W.K., S. Moncada.
The renal hemodynamic and excretory actions of prostacyclin and 6-oxo-PGF 1a in anaesthetized dogs.
Prostaglandins 17 (1979), 87

48. HOLLENBERG, N.K., J. Epstein, S.M. Rosen.
Acute oliguric renal failure in man. Evidence for preferential renal cortical ischemia.
Medicine 47 (1968), 455

49. HOLLENBERG, N.K., J.M. Wilkes, G. Schulman.
The renin-angiotensin-system in acute renal failure.
In Brenner, Lazarus: Acute renal failure, Chapter 6.
(WB Saunders company, Philadelphia, 1983)

50. HORTON, R., R. Zipser, M. Fichman.
Prostaglandins, renal function and vascular regulation.
Med. Clin. North Am. 65,4 (1981), 891

51. HOSTETTER, T.H., B.M. Wilkes, B.M. Brenner.
Mechanisms of impaired glomerular filtration in acute renal failure. In Brenner, Stein (eds.): Contemporary Issures in nephrology. Vol 6, acute renal failure (Churchill Livingstone New York 1980)

52. HOSTETTER, T.H., B.M. Wilkes, B.M. Brenner
Renal circulatory and nephron function in experimental acute renal failure. Chapter 4. In Brenner, Lazarus: Acute renal failure (WB Saunders, Company, Philadelphia, 1983), 106

53. ISENBERG, G.A., K. Hasday, J. Oh, D. Racelis, Z. Shapira, H. Schanzer.
Prevention of ischemic acute tubular necrosis with tris buffer or prostacyclin infusion.
Mt. Sinai J. Med. 48,2 (1981), 142

54. ISENBERG, G., B.S. Racelis, J. Oh, H. Schanzer.
Prevention of ischemic renal damage with prostacyclin
Mt. Sinai J. Med. 49,5 (1982), 415

55. JACKSON, E.K., J.F. Gerkens, A.R. Brash, R.A. Branch.
Acute renal artery constriction increases renal prostaglandin I_2 biosythesis and renin release in the conscious dog.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 222 (1982), 410

56. JACKSON, E.K., H.T. Heidemann, R.A. Branch, J.F. Gerkens.
Low dose intrarenal infusion of PGE_2, PGI_2 and 6-keto PGE_1 vasodilate the in vivo rat kidney.
Circ. Res. 51 (1982), 67

57. JOHNSTON, P.A., D.B. Bernard, N.S. Perrin, N.G. Levinsky.
Prostaglandins mediate the vasodilatory effect of mannitol in the hypoperfused rat kidney.
J. Clin. Invest. 68 (1981), 127

58. JONES, R.L., M.L. Watson, A. Ungar.
A comparison of the effects of prostaglandins E_2 and I_2 on renal function and renin release in salt-loaded and salt-depleted anaesthetized dogs.
Q.J. Exp. Physiol. 66 (1981), 1

59. KARLBERG, L., Ö. Källskog, B.J. Norlen, M. Wolgast.
Nephron function in postischemic acute renal failure.
Scand. J. Urol. Nephrol. 16 (1982), 167

60. KENNEDY, T.J., J.g. Hilton, R.W. Berliner.
Comparison of inulin and creatin clearance in the normal dog
Am. J. Physiol. 171 (1952), 164

61. KIMBERLEY, R.P., J.R. Gill, R.E. Bowden, H.R. Keiser, P.H. Plot
Elevated urinary prostaglandins and the effects of aspirin on renal function in lupus erythematosus.
Ann. Intern. Med. 89 (1978), 336

62. KJELLSTRAND, C.M., R.E. Casali, R.L. Simmons, J.R. Shideman, T.J. Buselmeier, J.S. Najarian.
Etiology and prognosis in acute posttransplant renal failure.
Am. J. Med. 61 (1976), 190

63. KLEINKNECHT, D., P. Jungers, J. Chanard, C. Barbanal, D. Ganera
Uremic and non-uremic complications an acute renal failure: evaluation of early and frequent dialysis on prognosis.
Kidney Int. 1 (1972), 190

64. KRAMER, H.J., J. Schüürmann, C. Wassermann, R. Düsing.
Prostaglandin-independent protection by furosemide from oliguric ischemic renal failure in conscious rats.
Kidney Int. 17 (1980), 455

65. LAUSON, H.D., S.E. Bradley, A. Cournand.
The renal circulation in shock
J. Clin. Invest. 23 (1944), 381

66. LEVINSKY, N.G., D.B. Bernard, P.A. Johnston.
Mannitol and loop diuretics in acute renal failure.
In Brenner, Lazarus: Acute renal failure
(WB Saunders Company, Philadelphia, 1983), 712

67. LORDON, R.E., J.R. Burton.
Posttraumatic renal failure in military personnel in southeast asia.
Am. J. Med. 53 (1972), 137

68. LOTE, C.J.
Renal prostaglandins and sodium excretion.
Q J Exp. Physiol. 67 (1982), 377

69. MAGNUSSON, M.O., S.J. Rybka, N.T. Stowe, A.C. Novick, R.A. Straffon
Enhancement of recovery in postischemic acute renal failure with captopril.
Kidney Int. 24 (1983), S 324

70. MANDAL, A.K., J. Miller
Protection against ischemic acute renal failure by prostaglandin infusion.
Prostaglandins Leucotrienes Med. 8,4 (1982), 361

71. MASON, J., T. Takabatake, T.C. Olbricht, K. Thurau.
The early phase of experimental acute renal failure III. Tubuloglomerula feedback.
Pfluegers Arch. 373 (1978), 69

72. MASON, J., H.-U. Gutsche, L. Moore, R. Müller-Suur.
The early phase of experimental acute renal failure IV. The deluting ability of the short loops of
Pflügers Arch. 379 (1979), 11

73. MASON, J., H. Kain, T. Shiigai, J. Welsch.
The early phase of experimental acute renal failure. V. The influence of suppressing the renin-angiotensin-system.
Pflüger Arch. 380 (1979), 232

74. MASON, J., F. Beck, A. Dörge et al.
Intracellular elektrolyte composition following renal ischemia.
Kidney Int. 20 (1981), 61

75. MATTHYS, E., M.K. Patton, R.W. Osgood, M.A. Venkatachalam, J.H. Stein.
Alterations in vascular function and morphology in acute ischemic renal failure.
Kidney Int. 23 (1983), 717

76. MAUK, R.H.
Effects of prostaglandin E administration in a nephrotoxic and a vasoconstrictor model of acute renal failure.
Kidney Int. 12 (1977), 122

77. McGIFF, J.L., K. Crowshaw, A.J. Terragno, J.L. Lonigro, M.A. Strand, J.B. Williamson, K.K.F. Lee.
Prostaglandin-like substances appearing in canine renal venous blood during renal ischemia.
Circ. Res. 27 (1970), 765

78. McGIFF, J.L., P.Y.K. Wong.
Compartmentalization of prostaglandins and prostacyclin within the kidney: implications for renal function.
Fed. Proc. 38 (1979), 89

79. MILLER, T.R., R.J. Anderson, S.L. Linas et al.
Urinary diagnostic indiced in acute renal failure. A prospective study.
Ann. Int. Med. 89 (1978), 47

80. MINAMI, S.
Über Nierenveränderungen nach Verschüttung.
Arch. Pathol. Nanat. 245 (1923), 247

81. MONCADA, S., J. R. Vane
Prostacyclin: Its biosynthesis, actions and clinical potential
Philos. Trans. R Soc Lond (Biol) 294 (1981), 305

82. MORRISON, A.R., K. Nishikawa, P. Needleman.
Unmasking of thromboxane A_2 synthesis by ureral obstruction in the rabbit kidney
Nature 267 (1977), 259

83. MOSKOWITZ, P.S.
Diuresis and improved renal hemodynamics produced by prostaglandin E_1 in the dog with norepinephrine induced acute renal failure.
(Invest. Rad. 10 (1975), 284

84. MULLANE, K.M., S. Moncada
Prostacyclin release and the modulation of some vasoactive hormones
Prostaglandins 20 (1980), 25

85. MUNDY, A.R., M. Bewick, S. Moncada, J.R. Vane
Experimental assessment of prostacyclin in the harvesting of kidneys for transplantation
Transplantation 30 (1980), 251

86. NAVAR, L.G., P.D. Bell, R.W. White, R.L. Watts, R.H. Williams.
Evaluation of the single nephron filtration coefficient in the dog.
Kidney Int. 12 (1977), 137

87. NEUMAYER, H.H., K. Wagner, G. Schultze, P. Laubner, M.K. Maiga, M. Molzahn.
Influence of prostaglandins A_1, E_1, E_2 and F_{2a} on renal blood flow and plasma renin activity
Renal Physiol. 5 (1982), 57

88. NEUMAYER, H.H., K. Wagner, L. Schudrowitch, J. Groll, F. Keller, J. Lichey, G. Schultze, M. Molzahn.
Protektiver Effekt von PG E_2 beim postischaemischen akuten Nierenversagen - Langzeituntersuchungen an chronisch instrumentierten wachen Tieren
Vortrag auf dem XV. Symposium der Gesellschaft für Nephrologie Basel 1982
Nieren und Hochdruckkrankheiten 5,180 (1982)

89. NIKOLOV, R. et al.
Anti-hypoxic effect of prostacyclin
Methods Find Exp. Clin. Pharmacol 4 (1982), 211

90. ÖLKERS, W., A. Schoeneshöfer, Blümel.
Effects of progesterone and four synthetic progestagens on sodium balance and the renin-aldosterone system in man.
J. Clin. Endocrin. Metab. 39 (1974), 882

91. OKAHARA, T., M. Imanishi, K. Yamamoto.
Zonal heterogeneity of prostaglandins and thromboxane release in the dog kidney
Prostaglandins 25 (1983), 373

92. OKEN, D.E.
Nosologic consideration in the nomenclature of acute renal failure
Nephron 8 (1971), 505

93. OKEN, D.E.
Acute renal failure (vasomotor nephropathy) Micro-puncture studies of the pathogenetic mechanism.
Ann. Rev. Med. 26 (1975), 307

94. OKEN, D.E.
Role of prostaglandins in the pathogenesis of acute renal failure
Lancet I (1975), 1319.

95. OLIVER, J., M. McDowell, A. Tracy.
The pathogenesis of acute renal failure associated with traumatic and toxic injury. Renal ischemia, nephrotoxic damage and the ischemic episode.
J. Clin. Invest. 30 (1951), 1305

96. OLIVER, J.A., R.R. Sciacca, J. Pinto, P.J. Cannon.
Participation of prostaglandins in the control of renal blood flow during acute reduction of cardiac output in the dog.
J. Clin. Invest. 67 (1981), 229

97. PALLER, M.S., R.J. Anderson.
Use of vasoactive agents in the therapie of acute renal failure
In Brenner, Lazarus: Acute renal failure, chapter 28.
(WB Saunders Company, Philadelphia, 1983), 736

98 PAPADIMITRIOU, M., A. Milionis, G. Sakellarion, P. Metaxas.
Effect of furosemide on acute ischemic renal failure in the dog.
Nephron 20 (1978), 157

99. PAPANICOLOU, N., G. Skoutelis, P. Papanicolaou, P. Theodorakopoulos, M. Paris, A. Dontas, J. Bariety, P. Milliez.
The role of expansion of prostaglandins and catecholamines in the development of acute renal failure
Experientia 38 (1982), 476

100. PAPPER, E.M.
Renal function during general anaesthesia and operation
Jama 152 (1953), 1686

101. PAREKH, N., H.U. Esshinger, M. Steinhausen.
Glomerular filtration and tubular reabsorption during anuria in postischemic acute renal failure
Kidney Int. 25 (1984), 33

102. PATAK, R.V.
Study of factors which modify the development of norepinephrine induced acute renal failure in the dog
Kidney Int. 15 (1979), 227

103. PEART, W.S.
Renin-angiktensin system
Q J Exp. Physiol. 67 (1982), 401

104. PHILLIPS, R.A., P.B. Hamilton.
Effects of 20, 60, 120 minutes of renal cachemia on glomerular and tubular function.
Am J Physiol. (1948)

105. RAMOS, B., J. M. Lopez-Novoa, L. Hermando.
Role of hemodynamic alterations in the partial protection afforded by uninephrectomy against glycerol-induced acute renal failure in rats
Nephron 30 (1982), 68

106. RILEY, A.L., E.A. Alexander, S. Migdal, N.G. Levinsky.
The effect of ischemia on renal blood flow in the dog
Kidney Int. 7 (1975), 27

107. ROBBINS, S.L., R.S. Contran.
Pathologic basis of disease, 2nd ed.
(WB. Saunders Philadelphia 1979), 1149

108. RUMPF, K.W., T.K. Eisenhauer, H. Lange, H.D. Schenk, O. Hilfiker, A. Radke, F. Scheler.
Wirkung eines stabilen Prostazyklinderivats auf die Nieren- und kreislauffunktion beim Hund
Therapiewoche 30 (1980), 47

109. SACHS, L.
Angewandte Statistik
(Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York 1975) 315 ff

110. SAVIN, V.J., R.V. Patak, G. Marr.
Glomerular filtration in ischemic renal failure
Kidney Int. 16 (1979), 776

111. SCHERER, B. et al.
Prostaglandin analysis in urine of human and rats by different radioimmunoassays: Effects on PG exkretion by PG-synthese inhibitors, laparatomy and furosemide
Prostaglandins 15 (1978), 255

112. SCHERING AG.
Pharmakokinetik und Biotransformation von ZK 36 374 beim Hund (Forschungsbericht) (1981)

113. SCHNERMANN, J., J.P. Briggs.
Participation of renal cortical prostaglandins in the regulation of glomerular filtration rate
Kidney Int. 19 (1981), 802

114. SCHNERMANN, J., P.C. Weber.
Reversal of indomethacin-induced inhibition of tubulo-glomerular feedback by prostaglandin infusion
Prostaglandins 24 (1982), 351

115. SCHNERMANN, J., J.P. Briggs, P.C. Weber.
Tubuloglomerular feedback, prostaglandins and angio-tensin in the autoregulation of glomerular filtration rate
Kidney Int. 25 (1984), 53

116. SCHRIER, R.W.
Newer aspects of acute renal failure
Proc. 8th Int. Congr. Nephrol. Athens (1981), 63

117. SCHRIER, R.W., P.E. Arnold, T.J. Burke.
Alterations in mitochondrial respiration and calcium movements in norepinephrine-induced acute renal failure
In Eliahou (ed.): Acute renal failure, London 1982

118. SCHRÖR, K., R. Ohlendorf, H. Darius.
Beneficial effects of new carbacyclin derivate ZK 36 374 in acute myocardial ischemia
J Pharmacol Exp Ther. 219 (1981), 243

119. SCHRÖR, K., H. Darius, R. Matzky, R. Ohlendorf.
The anti-platelet and cardiovascular actions of a new carbacyclin derivate (ZK 36 374)-equipotent to PGI_2 in vivo
Nauyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 316 (1981), 252

120. SCHRÖR, K. et al.
PGI_2 prevents ischemia-induced alterations in cardiac catecholamines without influencing nerve stimulation induced catecholamine release in nonischemic conditions
J. Cardiovasc. Pharmacol 4 (1982), 741

121. SCHRYVER, S.K., E. Sanders, W.H. Beierwalters, J.C. Romero.
Cortical distribution of prostaglandin and renin in isolated dog glomeruli
Kidney Int. 25 (1984), 512

122. SCHULTZE, G., H.H. Neumayer, K. Wagner, M. Molzahn.
Der Einfluß des Prostaglandinsystems auf das Kreislaufverhalten während Hämodialyse.
Nieren- und Hochdruckkrankheiten 13,5 (1984), 179

123. SHEBUSKI, R.J., J.W. Aiken.
Angiotensin II stimulation of renal prostaglandin synthesis elevates circulating prostacyclin in the dog
J Cardiovasc. Pharmacol. 2,5 (1980), 667

124. SIEBERTH, H.G.
Erkrankungen der Niere
In Gross, Schölmerich (ed.): Lehrbuch der Inneren Medizin (FK Schattauer Verlag Stuttgart New York 1982) 1065

125. SIEBERTH, H.G.
Akutes Nierenversagen
In Losse, Renner (ed.): Klinische Nephrologie Band 1 (Geord Thieme Verlag Stuttgart New York 1982), 315

126. Van SLYKE, D.D., R.A. Phillips, P.B. Hamilton et al.
Effects of shock on the kidney
Trans Assoc. Amer. Phys. 1003 (1944), 119

127. Van SLYKE, D.D.
The effects of shock on the kidney
Ann. Intern. Med. 28 (1948), 701

128. SMOLENS, P., J.H. Stein.
Pathophysiology of acute renal failure
Am. J. Med. 70 (1981), 479

129. SOLEZ, K., L. Morel-Maroger, J.D. Sraer.
The morphology of acute tubular necrosis (ATN) in man
Kidney Int. 12 (1977), 519

130. SOLEZ, K., L. Morel-Maroger, J.D. Sraer
The morphology of acute tubular necrosis in man: Analysis of 57 renal biopsies and a comparison with the glycerol model
Medicine 58 (1979), 363

131. STANKE, H.
Einfluß des Prostaglandin-Analogons ZK 36 374 auf die renale Hämodynamik und glomeruläre Filtrationsrate. Langzeituntersuchungen an chronisch instrumentierten wachen Hunden.
Dissertation Berlin 1984, im Druck

132. SUN, F., B.M. Taylor, J.C. McGuire, P.Y.K. Wong
Metabolism of prostaglandins in the kidney
Kidney Int. 19 (1981), 760

133. SZOCS, E., K. Laszlo, S. Jaszko, P. Balint.
Pathomechanism of postischemic renal failure in dog induced by temporary occlusion of the renal artery
Acta Physiol. Scient. Hungarica 52 (1978), 323

134. TERRAGNO, N.A., D.A. Terragno, J.C. McGiff.
contribution of prostaglandins to the renal circulation in conscious, anaesthetized and laparatomized dogs
Circ. Res. 40)1977), 590

135. THURAU, K., J. Schnermann.
Die Natriumkonzentration an den Macula-densa Zellen als regulierender Faktor für das Glomerulumfiltrat (Mikropunktionsversuche)
Klin. Wochenschr. 43 (1965), 410

136. THURAU, K., J.W. Boylan.
Acute renal success. The unexpected logic of oliguria in acute renal failure
Am. J. Med. 61 (1976), 308

137. VENKATACHALAM, M.A., D.B. Bernard, J.F. Donohoe, N.G. Levinsky.
Ischemic damage and repair in rat proximal tubule, differences among the S1, S2 and S3 segments
Kidney Int. 14 (1978), 31

138. WATSON, M.L., R.L. Jones.
Comparison of the time effects of PGE1 and PGI2 in salt-loaded and salt-depleted dogs.
Adv. Prostaglandin Thromboxane Res. 7 (1980), 1057

139. WEBER, P.C., W. Siess, B. Scherer.
Formations and actions of prostaglandins in the kidney
Klin. Wochenschr. 57 (1979), 1021

140. WEBER, P.C., W. Siess.
Interactions of renal prostaglandins with the renin-angiotensin system.
Pharmac. Ther. 15 (1982), 321

141. WILLIAMS, R.H., E.C. Thomas, L.G. Navar, A.P. Evans.
Hemodynamic and single nephron function during the maintenance phase of ischemic acute renal failure in the do
Kidney Int. 19 (1981), 503

142. ZAMGRASKI, E.J., M.J. Dunn.
Renal prostaglandin E_2 secretion and excretion in conscious dogs
Am J Physiol. 236 (6) (1919), 552

143. ZAWADA, E.T.
The adaptive role of renal prostaglandin production: Current clinical problems and future clinical horizons
Nephron 36 (1984), 77

144. ZINS, G.R.
Renal Prostaglandins
Am. J. Med. 58 (1975), 14

7. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abb.	-	Abbildung
ANV	-	akutes Nierenversagen
AT I	-	Angiotensin I
AT II	-	Angiotensin II
C	-	Clearance
C_{Kreat}	-	Kreatininclearance
C_{Osmol}	-	osmolale Clearance
%	-	Änderung in %
E	-	Exkretion im Urin
E_K	-	Exkretion von Kalium
E_{Na}	-	Exkretion von Natrium
$E_{PG\ E_2}$	-	PG_{E_2}-Exkretion
$E_{PG\ F_{2\alpha}}$	-	PG $F_{2\alpha}$-Exkretion
$E_{TX\ B_2}$	-	TX B_2-Exkretion
E_{Urea}	-	Exkretion von Harnstoff
FE_{Na}	-	fraktionelle Natriumexkretion
GFR	-	glomeruläre Filtrationsrate
K_f	-	Ultrafiltrationskoeffizient
KG	-	Körpergewicht
n	-	Anzahl der Versuche
n.s.	-	nicht signifikant
P	-	Konzentration eines Stoffes im Plasma
p	-	Wahrscheinlichkeitsmaß
P_{Kreat}	-	Plasmakreatinin
PG	-	Prostaglandin(e)
PRA	-	Plasma-Renin-Aktivität
P_{Urea}	-	Plasma-Harnstoff
r	-	Range
r	-	Korrelationskoeffizient
RAS	-	Renin-Angiotensin-System
RBF	-	renaler Blutfluß
T_{H_2O}	-	Rückresortion von freiem Wasser
TX	-	Thromboxan

U	-	Konzentration eines Stoffes im Urin
U	-	Urin
U_V	-	Urinfluß
U_K	-	Kaliumkonzentration im Urin
U_{Na}	-	Natriumkonzentration im Urin
U_{Osmol}	-	Urinosmolalität
Urea	-	Harnstoff
vs.	-	versus

8. DATENANHANG

KONTROLLE vor Isch.	1.Tag	2.Tag	3.Tag	6.Tag	7.Tag	Exp. Nr.	
			nach Ischämie				
Plasma-Kreatininkonzentration (µmol/l)							
81	227	285	197	170	159		1
90	291	339	341	-	-		2
81	199	170	160	145	142	Kontr.	3
78	230	260	262	199	186		4
74	256	273	253	213	163		5
89	158	123	111	100	96		1
70	134	106	99	96	81		2
83	211	189	196	135	109	PG I_2	3
78	227	287	-	-	-		4
91	174	190	182	-	181		5
78	196	179	120	118	127		6
Plasma-Harnstoffkonzentration (mmol/l)							
2,5	21,2	37,1	26,8	15,4	16,1		1
3,4	8,8	20,8	16,9	-	-		2
3,8	10,7	8,9	8,6	6,8	6,9	Kontr.	3
1,9	16,2	25,3	27,1	20,5	15,9		4
2,4	17,1	16,2	15,2	13,3	11,2		5
3,0	10,2	5,6	4,9	5,2	3,2		1
2,3	10,6	6,3	5,2	3,4	2,6		2
4,5	17,2	11,1	10,1	5,6	4,3	PG I_2	3
3,9	13,6	16,6	-	-	-		4
3,7	10,7	13,2	12,1	-	18,4		5
1,7	12,7	11,8	10,4	7,7	6,8		6
Plasma-Renin-Aktivität (ng AT $I \cdot ml^{-1} \cdot h^{-1}$)							
4.7	-	-	-	7,3	0,3		1
1,8	1,4	3,8	8,9	-	-		2
4,0	0,9	1,6	1,6	0,9	0,9	Kontr.	3
1,8	1,7	2,7	3,3	2,9	3,5		4
0,9	1,9	1,9	3,3	4,7	1,8		5
0,7	0,4	0,6	1,2	2,4	2,2		1
2,3	2,1	2,8	2,8	7,3	3,9		2
1,9	4,9	13,4	10,5	4,3	2,4	PG I_2	3
5,3	9,4	23,6	-	-	-		4
0,7	0,5	1,7	1,9	7,8	13,9		5
4,2	1,1	2,2	2,7	3,6	4,1		6

KONTROLLE vor Isch.	1.Tag	2.Tag	3.Tag nach Ischämie	6.Tag	7.Tag	Exp. Nr.
Serum-Kaliumkonzentration (mmol/l)						
3,8	4,5	4,2	4,3	3,1	4,2	1
3,0	3,7	4,2	3,9	-	-	2
4,5	4,0	4,0	4,0	3,8	3,9	Kontr. 3
4,0	3,7	3,6	3,6	3,8	3,5	4
3,8	3,9	3,5	3,7	3,3	3,2	5
4,8	4,3	4,2	3,7	3,8	3,1	1
4,5	4,1	3,7	3,5	3,3	3,4	2
3,9	4,3	4,1	3,6	3,3	3,8	PG I_2 3
3,7	4,2	4,3	-	-	-	4
4,4	4,2	4,3	3,8	4,3	3,5	5
3,9	3,5	3,5	3,6	3,4	3,4	6
Serum-Natriumkonzentration (mmol/l)						
151,0	152,0	153,0	154,0	154,0	159,0	1
145,0	154,0	155,0	156,0	-	-	2
147,0	142,0	138,0	136,0	150,0	150,0	Kontr. 3
147,0	136,0	143,0	145,0	147,0	147,0	4
145,0	139,0	146,0	154,0	146,0	148,0	5
146,0	153,0	146,0	140,0	141,0	143,0	1
148,0	148,0	145,0	144,0	141,0	141,0	2
144,7	148,6	147,9	146,3	144,0	145,0	PG I_2 3
144,0	148,0	149,0	-	-	-	4
146,5	151,0	147,0	152,4	146,3	140,0	5
144,0	138,0	146,0	142,0	139,0	143,0	6
Serumosmolalität (mosmol/kg)						
300,0	305,0	325,0	335,0	310,0	325,0	1
300,0	350,0	320,0	325,0	-	-	2
295,0	305,0	290,0	300,0	295,0	295,0	Kontr. 3
300,0	310,0	315,0	315,0	310,0	315,0	4
305,0	300,0	315,0	320,0	310,0	310,0	5
295,0	310,0	300,0	290,0	285,0	290,0	1
310,0	315,0	305,0	305,0	300,0	295,0	2
305,0	315,0	315,0	315,0	295,0	295,0	PG I_2 3
295,0	310,0	310,0	-	-	-	4
295,0	310,0	300,0	305,0	320,0	305,0	5
315,0	315,0	320,0	320,0	305,0	295,0	6

KÖRPERGEWICHT (kg)

KONTROLLE vor Isch.	1.Tag	2.Tag	3.Tag	6.Tag	7.Tag	Exp.	Nr.
		nach Ischämie					
1 12,3	12,3	12,3	12,3	12,3	12,3		1
2 13,4	13,2	13,2	13,2	-	-		2
3 11,5	11,7	11,7	11,5	11,3	11,3	Kontr.	3
4 11,6	12,4	11,3	11,1	10,5	10,5		4
5 11,1	11,8	11,6	10,9	10,1	9,9		5
1 11,6	12,4	11,9	11,8	11,7	11,7		1
2 11,8	11,5	11,6	11,4	10,9	11,0		2
3 11,5	11,4	11,1	10,8	10,8	11,2	PG I_2	3
4 11,5	11,8	11,3	-	-	-		4
5 11,1	11,4	10,9	10,7	10,2	9,9		5
6 11,7	11,6	11,0	11,0	10,3	10,3		6
Harnstoffkonzentration im Urin (mmol/l)							
407	212	237	349	382	353		1
193	67	161	177	-	-		2
250	140	139	143	95	115	Kontr.	3
86	48	193	348	292	390		4
170,7	81,9	184,8	149,8	83,2	219		5
111	105	134,7	137,4	124,7	140,7		1
165	179,3	218	148,5	118,6	202,7		2
109	113,7	289	337	296	219	PG I_2	3
87,8	75,6	170	-	-	-		4
169	136,2	208,5	265	341	607		5
225	177,7	374	465,3	410	583		6
Kreatininkonzentration im Urin (mmol/l)							
5,9	4,7	3,5	3,6	5,9	5,5		1
4,8	2,2	4,2	6,2	-	-		2
2,2	2,2	2,2	3,0	2,2	2,2	Kontr.	3
2,3	1,5	5,3	9,0	6,4	6,0		4
2,9	2,2	2,9	4,1	3,6	4,2		5
2,2	2,2	3,0	3,8	2,2	2,3		1
2,2	2,2	2,2	2,2	2,5	2,2		
2,2	2,2	2,6	5,8	4,0	2,6	PG I_2	3
2,2	2,2	3,5	-	-	-		4
2,2	2,2	6,2	7,2	5,4	5,8		5
2,2	2,2	4,8	2,2	8,2	7,9		6

KONTROLLE vor Isch.	1.Tag	2.Tag	3.Tag nach Ischämie	6.Tag	7.Tag	Exp. Nr.
Natriumkonzentration im Urin (mmol/l)						
181	124	132	156	146	125	1
181	167	185	182	-	-	2
238	167	182	168	175	174	Kontr. 3
159	143	152	105	177	179	4
183	27	142	177	161	189	5
179	158	235	207	180	211	1
153	200	189	163	162	167	2
224	168	202	190	179	199	PG I_2 3
203	172	196	-	-	-	4
204	180	189	250	96	76	5
193	154	136	155	108	39	6
Kaliumkonzentration im Urin (mmol/l)						
21,5	65	62	42	24	26	1
12	14	15	18	-	-	2
7,4	13	10	13	5,7	5,6	Kontr. 3
8,3	13	31	56	21	24	4
7,2	19,6	28,2	27,9	16,7	16	5
7,1	18,5	11,3	8,7	5,0	6,4	1
5,4	17,2	10,8	9,6	4,0	4,0	2
11,7	17,7	19,7	43,2	12,6	7,3	PG I_2 3
12,1	27,4	27,3	-	-	-	4
9,9	26,3	32,8	31,6	42	45,3	5
9,1	25	25,2	17,6	24,4	24,4	6
Urinosmolarität (mosmol/kg)						
830	540	610	770	750	700	1
580	340	530	550	-	-	2
655	420	530	485	540	540	Kontr. 3
390	320	560	700	790	780	4
640	320	675	570	770	840	5
630	510	770	680	600	640	1
500	590	590	490	460	520	2
520	570	820	980	800	640	PG I_2 3
620	560	630	-	-	-	4
730	635	1000	1250	795	670	5
690	620	880	760	1020	760	6

KONTROLLE vor Isch.	1.Tag	2.Tag	3.Tag	6.Tag	7.Tag	Exp. Nr.
		nach Ischämie				
Urinfluß (ml/min)						
0,47	0,14	0,36	0,62	0,43	9,36	1
0,41	0,22	0,24	0,41	-	-	2
1,15	0,82	1,04	0,64	0,86	0,92	Kontr. 3
1,12	0,84	0,35	0,19	0,25	0,29	4
0,93	0,40	0,39	0,47	0,52	0,39	5
1,06	0,90	1,13	0,68	0,77	0,81	1
1,14	1,01	0,90	0,93	1,00	0,85	2
1,04	0,80	0,59	0,33	0,45	0,73	PG I_2 3
0,91	0,47	0,30	-	-	-	4
1,09	0,81	0,24	0,15	0,39	0,29	5
0,91	0,55	0,33	0,60	0,22	0,22	6
Natriumexkretion (µmol/min)						
85,1	17,4	47,5	96,7	62,8	45,0	1
74,2	36,7	44,4	74,6	-	-	2
273,7	136,9	189,3	107,5	150,5	160,1	Kontr. 3
178,1	120,1	53,2	20,0	44,3	51,9	4
170,2	10,8	55,4	83,2	83,7	73,7	5
189,7	142,2	265,6	140,8	138,6	170,9	1
174,4	202,2	170,5	151,2	162,0	142,0	2
232,5	134,6	119,2	62,7	80,0	145,1	PG I_2 3
184,7	81,0	58,8	-	-	-	4
222,4	145,8	45,4	37,4	37,6	22,0	5
175,6	84,7	44,9	93,0	23,8	8,6	6
Kaliumexkretion (µmol/min)						
10,1	9,1	22,3	26,0	10,3	9,4	1
4,9	3,2	3,6	7,4	-	-	2
8,5	10,7	10,4	8,3	4,9	5,2	Kontr. 3
9,3	10,9	10,9	10,6	5,3	7,0	4
6,7	7,8	25,4	13,1	8,7	6,2	5
7,5	16,7	12,8	5,9	3,9	5,2	1
6,2	17,4	9,7	8,6	4,0	3,4	2
12,2	14,2	11,6	14,3	5,5	5,3	PG I_2 3
11,0	12,9	8,2	-	-	-	4
10,8	21,3	7,9	4,7	16,4	13,1	5
8,3	13,8	8,3	10,6	5,4	5,4	6

KONTROLLE vor Isch.	1.Tag	2.Tag	3.Tag	6.Tag	7.Tag	Exp. Nr.
			nach Ischämie			
Kreatininclearance (ml/min)						
37,1	2,9	4,4	11,3	15,1	12,5	1
21,7	1,7	3,0	7,5	-	-	2
31,2	9,1	13,5	12,0	13,0	14,3	Kontr. 3
33,0	5,5	7,1	6,5	8,0	9,4	4
37,1	3,4	4,2	7,6	8,9	10,0	5
29,2	12,5	27,6	23,3	16,9	19,4	1
34,4	16,6	18,7	20,7	26,0	23,1	2
23,1	8,3	8,1	9,8	13,3	17,4	$PG\ I_2$ 3
20,6	4,6	3,7	-	-	-	4
27,6	10,2	7,9	5,9	-	9,3	5
30,8	6,2	8,8	11,0	15,1	13,8	6
Osmolale Clearance (ml/min)						
1.30	0,25	0,68	1,43	1,04	0,78	1
0,79	0,21	0,40	0,69	-	-	2
2,55	1,12	1,90	1,03	1,57	1,70	Kontr. 3
1.46	0,87	0,62	0,42	0,64	0,72	4
1,95	0,43	0,96	0,84	1,29	1,06	5
2,26	1,48	2,90	1,59	1,62	1,79	1
1,84	1,89	1,74	1,49	1,53	1,50	2
1,77	1,45	1,54	1,03	1,22	1,58	$PG\ I_2$ 3
1,91	0,85	0,61	-	-	-	4
2,69	1,68	0,80	0,61	0,96	0,64	5
1,99	1,08	0,91	1,43	0,74	0,57	6
Resorption von freiem Wasser (ml/min)						
0,83	0,11	0,32	0,81	0,70	0,42	1
0,38	-0,01	0,16	0,28	-	-	2
1,48	0,30	0,86	0,39	0,71	0,78	Kontr. 3
0,34	0,03	0,27	0,23	0,39	0,43	4
1,02	0,03	0,57	0,37	0,77	0,67	5
1,20	0,58	1,77	0,91	0,85	0,98	1
0,70	0,88	0,84	0,56	0,53	0,65	2
0,73	0,65	0,95	0,70	0,77	0,85	$PG\ I_2$ 3
1,00	0,38	0,31	-	-	-	4
1,60	0,87	0,56	0,46	0,57	0,35	5
1,08	0,53	0,58	1,28	0,52	0,35	6

KONTROLLE vor Ischämie	1.Tag	Δ%	2.Tag nach Ischämie	3.Tag	Exp. Nr.	
T_{H_2O}/100 ml GFR (ml/min)						
2,24	3,79	69,2	7,27	7,17		1
1,75	-0,59	-133,7	5,33	3,73		2
4,49	3,30	-26,5	6,37	3,25	Kontr.	3
1,03	0,55	-46,6	3,80	3,54		4
2,75	0,88	-68,0	13,57	4,87		5
4,11	4,64	12,9	6,41	3,91		1
2,03	5,30	161,1	4,49	2,71		2
3,16	7,83	147,8	11,73	7,14	PG I_2	3
4,85	8,26	70,3	8,38	-		4
5,80	8,53	47,1	7,09	7,80		5
3,51	8,55	143,6	6,59	11,64		6

KONTROLLE vor Isch.	1.Tag	2.Tag	3.Tag nach Ischämie	6.Tag	7.Tag	Exp. Nr.
Kreatininclearance (Δ%)						
Abfall	92,2	88,1	69,5	59,3	66,3	1
	92,2	86,2	65,4	-	-	2
	70,8	567	61,5	58,3	54,2	Kontr.3
	83,3	78,5	80,3	75,8	71,5	4
	90,8	88,7	79,5	76,0	73,0	5
	57,2	4,5	20,2	42,1	33,6	1
	51,7	45,6	39,8	24,4	32,8	2
	64,1	64,9	57,6	42,4	24,7	PG I_2 3
	77,7	82,0	-	-	-	4
	63,0	71,4	78,6	-	66,3	5
	79,9	71,4	64,3	51,0	55,2	6
fraktionelle Natriumexkretion (Δ%)						
	1,87	4,96	3,47	0,64	0,20	1
	12,00	7,27	4,06	-	-	2
	4,68	4,23	0,63	1,73	1,53	Kontr.3
	12,45	1,66	-1,56	0,07	0,10	4
	-0,91	5,83	3,92	3,27	1,79	5
	2,98	2,14	-0,14	1,34	1,70	1
	4,80	2,85	1,66	0,98	0,93	2
	3,94	2,96	-2,58	-2,77	-1,22	PG I_2 3
	5,68	4,57	-	-	-	4
	3,96	-1,57	-1,36	-	-3,82	5
	5,94	0,49	1,99	-2,83	-3,52	6

KONTROLLE vor Isch.	1.Tag	2.Tag	3.Tag nach Ischämie	6.Tag	7.Tag	Exp. Nr.
fraktionelle Natriumexkretion (%)						
2,07	3,94	7,03	5,54	2,71	2,27	1
2,36	14,36	9,63	6,42	-	-	2
5,96	10,64	10,19	6,59	7,69	7,49	Kontr. 3
3,67	16,12	5,33	2,11	3,74	3,77	4
3,17	2,26	9,00	7,09	6,44	4,96	5
4,46	7,44	6,60	4,32	5,80	6,11	1
3,43	8,23	6,28	5,09	4,41	4,36	2
6,97	10,91	9,93	4,39	4,20	5,75	PG I_2 3
6,22	11,90	10,79	-	-	-	4
5,51	9,47	3,94	4,15	-	1,69	5
3,96	9,90	3,47	5,95	1,13	0,44	6
Harnstoffexkretion (µmol/min)						
191,3	29,7	85,3	216,4	164,3	127,1	1
79,1	14,7	38,5	72,6	-	-	2
287,5	114,8	144,6	90,9	81,7	105,8	Kontr. 3
96,3	40,3	67,6	66,1	72,8	113,1	4
158,8	32,8	72,1	70,4	43,3	85,4	5
117,5	94,5	152,2	93,4	96,0	114,0	1
188,1	181,1	196,2	138,1	118,6	172,3	2
113,4	91,0	170,5	111,2	133,2	159,9	PG I_2 3
79,9	35,5	51,0	-	-	-	4
184,2	110,3	50,0	39,8	133,0	176,0	5
204,8	97,7	123,4	279,2	90,2	128,3	6
Harnstoffexkretion (Δ%)						
	-84,5	-55,4	+13,1	-14,1	-33,6	1
	-81,4	-51,3	- 8,2	-	-	2
	-60,1	-49,7	-68,4	-71,6	-63,2	Kontr. 3
	-58,2	-29,8	-31,4	-24,4	+17,4	4
	-79,3	-54,6	-55,7	-72,7	-46,2	5
	-19,7	+29,3	-20,6	-18,4	- 3,1	1
	- 3,7	+ 4,3	-26,6	-36,9	- 8,4	2
	-19,8	+50,4	- 1,9	+17,5	+41,0	PG I_2 3
	-55,6	-36,2	-	-	-	4
	-40,1	-72,9	-78,4	-27,8	- 4,5	5
	-52,3	-39,7	+36,3	-56,0	-37,4	6

KONTROLLE vor Isch.	1.Tag	2.Tag	3.Tag nach Ischämie	6.Tag	7.Tag	Exp. Nr.
Konzentration von PG E_2 (ng/ml)						
3,80	2,59	1,52	4,19	5,50	7,50	1
0,61	0,65	0,70	0,69	-	-	2
0,04	0,14	0,09	0,29	0,24	0,31	Kontr. 3
1,36	4,30	3,30	3,82	1,63	1,20	4
0,68	0,41	0,55	0,96	1,48	1,29	5
0,60	0,97	2,76	1,43	0,76	0,63	1
1,18	1,67	0,48	0,46	0,43	0,65	2
0,31	0,44	0,24	0,80	0,71	0,80	PG I_2 3
0,39	0,29	0,91	-	-	-	4
0,54	0,63	0,72	0,69	1,23	1,14	5
Konzentration von PG $F_{2\alpha}$ (ng/ml)						
1,80	5,40	1,48	2,56	6,10	7,20	1
1,00	0,74	1,19	0,38	-	-	2
0,56	0,32	0,42	0,36	0,43	0,44	Kontr. 3
1,76	0,77	0,55	0,79	1,27	0,79	4
1,35	1,08	0,55	0,18	1,63	0,45	5
1,09	1,04	1,09	1,34	1,10	0,67	1
2,28	0,58	1,32	1,32	1,80	1,55	2
0,47	0,68	0,32	1,09	1,04	1,00	PG I_2 3
1,54	0,52	0,51	-	-	-	4
1,25	0,84	0,89	0,96	1,34	1,72	5
Konzentration von Thromboxan B_2 (ng/ml)						
0,35	0,39	0,53	0,53	0,53	0,45	1
0,58	0,36	0,45	0,34	-	-	2
0,36	0,68	0,78	0,83	0,75	0,80	Kontr. 3
0,62	0,35	0,40	0,30	0,51	0,47	4
1,45	1,06	1,05	0,80	1,83	1,68	5
0,35	0,25	0,49	0,25	0,50	0,31	1
0,69	0,58	0,72	0,43	0,55	0,83	2
0,93	0,81	0,83	1,16	1,32	2,57	PG I_2 3
1,92	1,22	1,22	-	-	-	4
1,28	1,03	1,16	0,94	1,03	1,38	5

Aus technischen Gründen liegen vom Experiment Nr. 6 der PG I_2-Gruppe keine Werte vor.

KONTROLLE vor Isch.	1.Tag	2.Tag	3.Tag nach Ischämie	6.Tag	7.Tag	Exp. Nr.
Exkretion von PG E_2 (ng/min)						
0,38	0,36	0,55	2,60	2,37	2,70	1
0,25	0,14	0,17	0,28	-	-	2
0,13	0,11	0,09	0,19	0,21	0,29	Kontr. 3
0,88	3,61	1,16	0,73	0,41	0,35	4
0,47	0,16	0,21	0,45	0,77	0,50	5
0,64	0,87	3,12	0,97	0,59	0,51	1
1,35	1,69	0,43	0,43	0,43	0,55	2
0,32	0,35	0,14	0,26	0,32	0,58	PG I_2 3
0,35	0,14	0,27	-	-	-	4
0,59	0,51	0,17	0,10	0,48	0,33	5
Exkretion von PG $F_{2\alpha}$ (ng/min)						
0,85	0,76	0,53	0,93	2,62	2,59	1
0,41	0,16	0,29	0,16	-	-	2
1,14	0,26	0,44	0,23	0,37	0,40	Kontr. 3
1,48	0,65	0,19	0,15	0,32	0,23	4
1,13	0,43	0,21	0,08	0,85	0,18	5
1,16	0,94	1,23	0,91	0,85	0,54	1
2,60	0,59	1,19	1,23	1,80	1,32	2
0,49	0,54	0,19	0,36	0,47	0,73	PG I_2 3
1,40	0,24	0,15	-	-	-	4
1,36	0,68	0,21	0,14	0,52	0,50	5
Exkretion von TX B_2 (ng/min)						
0,16	0,05	0,19	0,32	0,23	0,16	1
0,24	0,08	0,11	0,14	-	-	2
1,28	0,56	0,81	0,53	0,65	0,74	Kontr. 3
0,76	0,29	0,14	0,06	0,13	0,14	4
1,28	0,42	0,41	0,38	0,95	0,66	5
0,37	0,23	0,55	0,17	0,39	0,25	1
0,79	0,59	0,65	0,40	0,55	0,71	2
0,97	0,65	0,49	0,38	0,59	1,88	PG I_2 3
1,75	0,57	0,37	-	-	-	4
1,40	0,83	0,28	0,14	0,40	0,40	5

9. TABELLARISCHER LEBENSLAUF

18.2.1955	geboren als Sohn der Eheleute Werner und Johanna Preuschof in Mannheim
1961 - 1967	Grundschule in Berlin
1967 - 1973	Gymnasium in Berlin
1974 - 1975	Studium der Chemie an der Freien Universität Berlin
1975 - 1978	Tätigkeit als Krankenpflegehelfer
1978 - 1984	Studium der Humanmedizin an der Freien Universität Berlin
Dezember 1984	Ärztliche Prüfung und Approbation

Herrn Prof. Dr. M. Molzahn danke ich für die Überlassung des Themas.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. H.H. Neumayer und Herrn Dr. K. Wagner von der Medizinischen Klinik des Klinikum Steglitz,

sowie den Herren J. Groll, L. Schudrowitsch und H. Stanke, ohne deren Hilfe diese Arbeit nicht zustande gekommen wäre.

Den Mitarbeiterinnen des urologischen Forschungslabors und des endokrinologischen Forschungslabors im Klinikum Steglitz danke ich für die tatkräftige Unterstützung.